

ივანე ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის სახელმწიფო  
უნივერსიტეტი

ნანა წიკლაური

ზუსტ და საბუნებისმეტყველო მეცნიერებათა ფაკულტეტი  
ბიოლოგიის მიმართულება

არაოპიოიდური ანალგეტიკებით გამოწვეული  
ანტინოციციფციისა და ტოლერანტობის შესწავლა

სადოქტორო პროგრამის ხელმძღვანელი,  
ბიოლოგიის მეცნიერებათა დოქტორი,  
პროფესორი:

სულხან ცაგარელი

სამეცნიერო ხელმძღვანელი,  
ბიოლოგიის მეცნიერებათა დოქტორი,  
პროფესორი:

მერაბ ცაგარელი

თბილისი

2010 წელი

# ს ა რ ჩ ე ვ ი

შესავალი	3
თავი 1. ლიტერატურის მიმოხილვა	8
თავი 2. კვლევის მეთოდები	21
თავი 3. შედეგები და მათი განხილვა	23
3.1. ანთების საწინააღმდეგო არასტეროიდული წამლების განმეორებითი სისტემური (ინტრაპერიტონიული) ინექციების გავლენის შესწავლა ნოციციპციასა და ტოლერანტობის განვითარებაზე	23
3.2. არაოპიოიდური ტოლერანტობა ახალგაზრდა და ზრდასრულ ვირთაგვებში	33
3.2. ამიგდალას ცენტრალურ ბირთვში ანთების საწინააღმდეგო არასტეროიდული წამლების განმეორებითი უნი- და ბილატერალური მიკროინექციებით გამოწვეული ტოლერანტობა	51
3.3. ამიგდალას ცენტრალურ ბირთვში არასტეროიდული ანთების საწინააღმდეგო წამლების, ვოლტარენის და კლოდიფენის განმეორებითი მიკროინექციებით გამოწვეული ტოლერანტობის შესწავლა <i>hot plate</i> ტესტით	53
3.5. პერიაქუედუქტის რუხი ნივთიერების ვენტრო-ლატერალურ უბანში არასტეროიდული ანთების საწინააღმდეგო წამლების განმეორებითი მიკროინექციის შედეგები	63
3.6. ნაკერის დიდი ბირთვისა და მოგრძო ტვინის როსტრო ვენტრო-მედიალური უბნის მონაწილეობა არაოპიოიდურ ანალგეზიაში	69
თავი 4. განსჯა	77
დასკვნები	81
ლიტერატურა	82
შრომების სია	100

## შ ე ს ა ვ ა ლ ი

ტკივილი წარმოადგენს ორგანიზმის საპასუხო რეაქციას დამაზიანებელი გამღიზიანებლების მოქმედებაზე. მიუხედავად უსიამოვნო განცდისა იგი ორგანიზმის თავდაცვითი სისტემის მიშენელოვანი კომპონენტი და ჰომეოსტატური რეაქციების მუდმივად მოქმედი რეგულატორია (Fields, 1987; Melzack, Wall, 1983; Willis, 1985).

ტკივილზე ორგანიზმის რეაქცია მრავალკომპონენტიანია და მოიცავს სენსორულ-დისკრიმინაციულ, ემოციურ-აფექტურ და კოგნიტიურ მახასიათებლებს (Melzack and Casey 1968; Willis 1985; Kenshalo and Douglass 1995; Treede 1999; Абзианидзе, 1990; Tsagareli, 2005).

ტკივილის შემსწავლელი საერთაშორისო ასოციაციის (*International Association for the Study of Pain*) განმარტებით ტკივილი განისაზღვრება, როგორც “უსიამოვნო შეგრძნება და უარყოფითი ემოციური განცდა, დაკავშირებული ქსოვილის ფაქტიურ ან მოსალოდნელ დაზიანებასთან” (Bonica, 1990; Merskey, Bogduk, 1994). მისი თავდაცვითი ფუნქციის მიუხედავად, განსაზღვრულ შემთხვევებში, მას შემდეგ რაც ის შეასრულებს საინფორმაციო როლს, ტკივილი თვითონ შეიძლება გახდეს პათოლოგიური პროცესის ნაწილი, ზოგჯერ უფრო საშიში, ვიდრე მისი გამომწვევი დაზიანება. ამიტომ მის შესწავლას და მკურნალობის მეთოდების ძიებას უდიდესი როლი უკავია თანამედროვე ნეირობიოლოგიურ მეცნიერებაში.

მრავალრიცხოვანი მორფო-ფიზიოლოგიური გამოკვლევით დადგენილია თავის ტვინის სტრუქტურების რიგი, რომლებიც მონაწილეობს ტკივილის ფორმირებასა და ენდოგენურ ანალგეზიაში. ორგანიზმში ტკივილის აღქმელ, ნოციციცეპტურ სისტემასთან ერთად არსებობს ენდოგენური ანტინოციციცეპტური მორფო-ფუნქციონალური სისტემა, რომელიც არეგულირებს და აკონტროლებს ტკივილის შეგრძნებას. ენდოგენური ანალგეზიური სისტემის ანტინოციციცეპტური მოქმედება განისაზღვრება ენდოგენური ოპიოიდური, სეროტონინერგული და ადრენერგული მექანიზმებით (Fields et al., 2006; Treede, Apkarian, 2009).

ოპიოიდების როლი ტკივილის მკურნალობაში კაცობრიობისთვის დიდი ხანია ცნობილია, მაგრამ მათი გამოყენება შეზღუდულია ტოლერანტობის და წამალზე დამოკიდებულების განვითარების გამო (Dickenson, Kieffer, 2006; Hunt, Urch, 2006; Schug, Gandham, 2006). გარდა ოპიოიდური პრეპარატებისა ტკივილის მკურნალობაში ფართოდ გამოიყენება არაოპიოიდური, არასტეროიდული ანთების საწინააღმდეგო წამლები (ასასწ). ბოლო წლების კვლევებით ნანახია, რომ ეს პრეპარატები ხანგრძლივად მოხმარების შემთხვევაში იწვევენ ოპიოიდების მსგავს ეფექტს, ტოლერანტობას (Vanegas, Tortorici, 2002).

არაოპიოიდური ტკივილგამაყუჩებელი წამლების ანალგეზიური ეფექტები გამოწვეულია მათი მოქმედებით ცენტრალური ნერვული სისტემის (ცნს) სტრუქტურებზე და პერიფერიულ ქსოვილებზე. ამ უკანასკნელზე მათი მოქმედება გაცილებით უკეთ არის შესწავლილი, ვიდრე ცნს-ზე. ცნობილია რომ, არაოპიოიდური ანალგეტიკები ანტინოციციცეპციას იწვევენ ადამიანის ორგანიზმის სამ ძირითად ნაწილზე მოქმედების გზით, კერძოდ, ანთების მქონე პერიფერიულ ქსოვილებზე, ზურგის ტვინსა და თავის ტვინის ღეროზე. სავარაუდოდ მიჩნეულია, რომ ტვინის ღეროს დონეზე არაოპიოიდები თავის ტკივილგამაყუჩებელ მოქმედებას ახორციელებენ პერიაქუედუქტის (წყალსაცავის) რუხი (პარ) ნივთიერების გააქტივებით. ამ უკანასკნელს განიხილავენ, როგორც დაღმავალ, ტკივილის მაკონტროლებელ სისტემას, რომელიც აკავებს ტკივილზე აღმოცენებულ სიგნალებს ზურგის ტვინის უკანა რქების დონეზე. (Fields et al., 2006; Melzac, Wall, 1983; Heinricher, Ingram, 2009; Keay, Bandler, 2009; Ren, Dubner, 2009).

ერთის მხრივ, არაოპიოიდური, კერძოდ, ასასწ მათი ზურგის ტვინზე ზემოქმედებისას, აკავებენ ტკივილის მგრძობიარე, ნოციციკპტურ ნეირონებს და ამცირებენ ნოციციკპტურ პასუხებს არაანესთეზირებულ ცხოველებსა და სიმსივნით დაავადებულ პაციენტებში (Vanegas, Shaible, 2001). მეორეს მხრივ, ჩვენი და სხვა კოლეგების უახლესი გამოკვლევები უჩვენებენ, რომ ისეთი ასასწ, როგორებიცაა კეტროლოაკი, მეტამიზოლი (ანალგინი), ლიზინ-აცეტილსალიცილატი (ლასა) და ქსეფოკამი, სისტემური შეყვანის პირობებში, ააქტივებენ ტკივილის დადმავალ მაკოტროლებელ სისტემას და აკავებენ ზურგის ტვინის ნოციციკპტურ რეფლექსებს (Pernia-Andrade, et al, 2004; Tsagareli, et al, 2005, Tsiklauri et al, 2005, 2006). საინტერესოა, რომ მეტამიზოლის, კეტროლოაკისა და ქსეფოკამის ინტრაპერიტონეალური (ი.პ.) ინექციით გამოწვეული დადმავალი ნოციციკპტური შეკავება ხორციელდება ენდოგენური ოპიოიდურული წრის ჩართვით, რადგანაც ეს უკანასკნელი იბლოკება ნალოქსონის (ოპიატური რეცეპტორების ბლოკატორი) სისტემური შეყვანით (Tsiklauri, Tsagareli, 2005, 2006; Tsiklauri et al, 2005; 2006). მეტამიზოლის, კეტროლოაკისა და ქსეფოკამის განმეორებით ი.პ. ინექციებს მიყვავართ ანტინოციციკპტური ეფექტურობის გრადუალურ შემცირებამდე, რაც გამოიხატება ტოლერანტობაში მათ მიმართ და კროს-ტოლერანტობაში მორფინის ი.პ. ინექციის მიმართ (Tsagareli, et al, 2005; Tsiklauri et al, 2006; Tsiklauri, Tsagareli, 2006). ამას, გარდა ნალოქსონის სისტემური შეყვანით აღინიშნება წამლის მოხსნის სინდრომი (Tortorici, Vanegas, 2000). აღნიშნული მონაცემები სრულიად ახლებულად აყენებენ საკითხს ასასწ-ის მიერ გამოწვეული ტოლერანტობის განვითარების შესახებ, რადგანაც ეს უკანასკნელი ფენომენი გამოიწვევა ოპიოიდური, ანუ მორფინისა და მისი მსგავსი პრეპარატებით. სავარაუდოდ, ასასწ-ით გამოწვეული ტოლერანტობა დაკავშირებული უნდა იყოს ენდოგენურ ტკივილგამაყუჩებელ (ანტინოციციკპტურ) ოპიოიდურ სისტემასთან.

ამრიგად, ასასწ-ის მოქმედების მექანიზმების შესწავლა უაღრესად აქტუალური და მნიშვნელოვანია სამედიცინო პრაქტიკისთვის, იმდენად რამდენადაც არაოპიოიდების მიმართ ტოლერანტობის განვითარება, წამლის მოხსნის სინდრომთან ერთად შეიძლება შეიცავდეს გარკვეულ, პოტენციურ რისკს კლინიკური პრაქტიკისთვის და იწვევდეს სერიოზულ სამედიცინო და სოციალურ გართულებებს. ამრიგად, წარმოდგენილი ნაშრომი ძალიან მნიშვნელოვანია, როგორც ფუნდამენტური ფიზიოლოგიური მეცნიერებისთვის, ისე კლინიკური მედიცინისთვის.

კვლევის მიზანი და ამოცანები:

წარმოდგენილი ნაშრომის ძირითად მიზანს შეადგენდა ვირთაგვებში არაოპიოიდებით გამოწვეული ტოლერანტობის ცენტრალური (თავის ტვინის) მექანიზმების შესწავლა ქრონიკული ექსპერიმენტის პირობებში. კერძოდ, დადგენა, იწვევს თუ არა არაოპიოიდური წამლების (მეტამიზოლი, კეტროლოაკი, ქსეფოკამი, კლოდიფენი) სისტემური და მიკროინექციები თავის ტვინის გარკვეულ სტრუქტურებში ხუთი უწყვეტი დღის განმავლობაში ტოლერანტობის განვითარებას და კროს-ტოლერანტობას მორფინის მიმართ ექსპერიმენტულ და საკონტროლო ცხოველთა ჯგუფებში და ამ მოვლენის კავშირს თავის ტვინის ენდოგენურ ანტინოციციკპტურ სისტემასთან.

აღნიშნულიდან გამომდინარე, ჩვენს მიერ დასმულ იქნა შემდეგი კონკრეტული ამოცანები:

- ქრონიკული ექსპერიმენტის პირობებში ასასწ-ის განმეორებითი სისტემური, (ინტრაპერიტონიული) ინექციების გავლენის შესწავლა ნოციციკპტიაზე და ტოლერანტობის განვითარებაზე.

- ვირთაგვების ორ ასაკობრივ ჯგუფში (ახალგაზრდა და ზრდასრული) ნოციციკლიზისა და ტოლერანტობის განვითარების დინამიკის შესწავლა ასასწ-ის განმეორებითი ინტრაპერიტონიალური ინექციების შედეგად.
- ამიგდალას ცენტრალურ ბირთვში ასასწ-ის განმეორებითი უნი- და ბილატერალური მიკროინექციების გავლენის შესწავლა ნოციციკლიზზე და ტოლერანტობის განვითარებაზე
- პერიაქუედუქტის რუს ნივთიერებაში (პარ) ასასწ-ის განმეორებითი მიკროინექციების გავლენის შესწავლა ნოციციკლიზზე და ტოლერანტობის განვითარებაზე.
- ნაკერის დიდ ბირთვში ასასწ განმეორებითი მიკროინექციების გავლენის შესწავლა ნოციციკლიზზე და ტოლერანტობის განვითარებაზე.
- მოგრძო ტვინის როსტრალურ ვენტრო-მედიალურ უბანში ასასწ-ის განმეორებითი მიკროინექციების გავლენის შესწავლა ნოციციკლიზზე და ტოლერანტობის განვითარებაზე.

ნაშრომის მეცნიერული სიახლე:

პირველად არის დადგენილი, რომ არაოპიოიდების, ასასწ-ის განმეორებითი შეყვანა მსგავსია ოპიოიდების, მაგალითად მორფინის განმეორებითი შეყვანისა. არაოპიოიდური ტკივილგამაყუჩებელი წამლების ანალგეზიური ეფექტები ნაწილობრივ გამოწვეულია ცენტრალური ნერვული სისტემის (ცნს) სტრუქტურებზე მათი მოქმედებით.

პირველად არის დადგენილი, რომ ასასწ, როგორებიცაა კეტროლაკი, მეტამიზოლი (ანალგინი) და ქსეფოკამი, სისტემური შეყვანის პირობებში, ააქტივებენ ტკივილის დადმავალ მაკოტროლებელ სისტემას და აკავებენ ზურგის ტვინის ნოციციკლურ რეფლექსებს.

პირველად არის დადგენილი, რომ მეტამიზოლისა და კეტროლაკის ინტრაპერიტონეალური (ი.პ.) ინექციით გამოწვეული შეკავება ხორციელდება დადმავალი ენდოგენური ოპიოიდურული წრის ჩართვით, რადგანაც ეს ეფექტი იბლოკება ნალოქსონის სისტემური შეყვანით.

პირველად არის დადგენილი, რომ მეტამიზოლის, კეტროლაკისა და ქსეფოკამის განმეორებით ი.პ. ინექციებს მიუყვართ ანტინოციციკლური ძალის პროგრესულ შემცირებამდე, რაც გამოიხატება ტოლერანტობაში მათ მიმართ და კროს-ტოლერანტობაში მორფინის ი.პ. ინექციის მიმართ. ნალოქსონის სისტემური შეყვანით აღინიშნება წამლის მოხსნის სინდრომი.

პირველად არის დადგენილი, რომ ასასწ-ით გამოწვეული ტოლერანტობა დაკავშირებული უნდა იყოს ენდოგენურ ტკივილგამაყუჩებელ (ანტინოციციკლურ) ოპიოიდურ სისტემასთან. ამდენად, ასასწ-ის მოქმედების შესწავლა უადრესად აქტუალური და მნიშვნელოვანია სამედიცინო პრაქტიკისთვის.

პირველად არის დადგენილი, რომ პარ ნივთიერებაში არაოპიოიდური ანალგეტიკების მიკროინექცია სინერგისტულად უნდა მოქმედებდეს ენდოგენურ ოპიოიდებთან, და უნდა იწვევდეს ციკლო-ოქსიგენაზების ბლოკირებას.

პირველად არის დადგენილი, რომ პარ ნივთიერებაში მიკროინიცირებული მეტამიზოლის ეფექტები მცირდება იმავე უბანში ნალოქსონის მიკროინექციით, რაც დაკავშირებული უნდა იყოს ადგილობრივ (ლოკალურ) ენდოგენურ ოპიოიდებთან.

პირველად არის დადგენილი, რომ ნუშისებრი სხეულის (ამიგდალას) ცენტრალური ბირთვი (აგბ), ნაკერის დიდი ბირთვი (ნდბ) და მოგრძო ტვინის

როსტრალური ვენტრო-მედიალური (რვმ) უბანი მონაწილეობენ ტოლერანტობის განვითარებაში.

პირველად არის დადგენილი, რომ ნალოქსონის - მორფინის რეცეპტორების ბლოკატორის ინიექცია ამცირებს ასასწ-ის ეფექტებს, რაც იმაზე მიუთითებს, რომ არაოპიოიდების ცენტრალურ ანტინოციცეპტურ მოქმედებაში ჩართული უნდა იყოს ენდოგენური ოპიოიდური სისტემა.

კვლევის თეორიული და პრაქტიკული მნიშვნელობა:

პირველად იქნა გამოცდილი ასასწ-ის ფართო სპექტრი (ანალგინი, კეტოროლაკი, ქსეფოკამი, დიკლოფენაკი) მათი ტოლერანტობის ეფექტებისა და მექანიზმების შესასწავლად. მიღებულმა შედეგებმა, პირველად მოგვცა შესაძლებლობა დაგვედგინა მჭიდრო კავშირი ენდოგენურ ანტინოციცეპტურ ოპიოიდურ სისტემასა და ძირითად, მედიცინაში ფართოდ გამოყენებულ არაოპიოიდურ ანალგეტიკებს შორის. ამ ფაქტმა გააფართოვა ჩვენი ცოდნა არაოპიოიდური ასასწ-ის გამოყენების შესაძლებლობების შესახებ ამბულატორიულ და კლინიკურ პრაქტიკაში. ჩვენი და სხვა ავტორთა მეცნიერული შედეგების თანახმად არაოპიოიდურ ტოლერანტობას გააჩნია ოპიოიდური ტოლერანტობის მსგავსი ბუნება.

ნაშრომის აპრობაცია

დისერტაციის მასალები წარმოდგენილი იყო: ფიზიოლოგიური საზოგადოების საერთაშორისო workshop-ზე (კიევი 2006); ევროპის ნეირომეცნიერების V (ვენა, ავსტრია, 2006) და VI (ჟენევა, შვეიცარია, 2008) ფორუმებზე; ევროპის ტკივილის V (სტამბული, თურქეთი, 2006) და VI (ლისაბონი, პორტუგალია, 2009) კონგრესებზე; აშშ-ის ნეირომეცნიერების საზოგადოების წლიური კონგრესებზე (ვაშინგტონი, 2008; ჩიკაგო, 2009); ევროპის ტვინისა და ქცევის საზოგადოების 41-ე წლიური კონფერენციაზე (როდოსი, საბერძნეთი, 2009); ფიზიოლოგიურ მეცნიერებათა 36-ე საერთაშორისო კონგრესზე (კიოტო, იაპონია, 2009); რიგ ადგილობრივ კონფერენციებზე; აგრეთვე ბერიტაშვილის სახ. ფიზიოლოგიის ინსტიტუტის ნეიროფიზიოლოგიის განყოფილების გაფართოებულ სხდომაზე (თბილისი, 2007 წ. 18 სექტემბერი, ოქმი № 1).

პუბლიკაციები:

გამოკვლევის შედეგები გამოქვეყნებულია 15 სტატიის და 17 თეზისის სახით.

დისერტაციის სტრუქტურა და მოცულობა:

სადისერტაციო ნაშრომი მოიცავს კომპიუტერზე ნაბეჭდ 99 გვერდს და ილუსტრირებულია 41 სურათით. ნაშრომი შედგება შემდეგი თავებისაგან: შესავალი, ლიტერატურის მიმოხილვა, კვლევის მასალა და მეთოდები, მიღებული შედეგები და მათი განხილვა, დასკვნები და ლიტერატურის სია. ლიტერატურის სია მოიცავს 237 დასახელებას.

## თავი I. ლიტერატურის მიმოხილვა

ტკივილი წარმოადგენს ინტეგრალურ ფენომენს, რომლის ფორმირებასა და მოდულაციაში მონაწილეობს ნერვული სტრუქტურების რთული კომპლექსი. ცხოველებისა და ადამიანის ორგანიზმში ტკივილი გამოიწვევა სხვადასხვა გამღიზიანებელი ფაქტორით. ტკივილის შეგრძნებას ორგანიზმისთვის დაცვითი მნიშვნელობა აქვს და სხვა სენსორული შეგრძნებებისაგან განსხვავებით ის ნაკლებ ინფორმაციას გვაწვდის გარე სამყაროს შესახებ.

ტკივილი არის არა მარტო სენსორული შეგრძნება, არამედ ემოციური განცდაც. როგორც ავღნიშნეთ შესავალში, ტკივილის შემსწავლელი საერთაშორისო ასოციაციის (*International Association for the Study of Pain*) განმარტებით ტკივილი განისაზღვრება, როგორც “უსიამოვნო შეგრძნება და უარყოფითი ემოციური განცდა, დაკავშირებული ქსოვილის ფაქტიურ ან მოსალოდნელ დაზიანებასთან” (Merskey and Bogduk 1994). თუმცა ეს განმარტებაც ვერ აღწერს ტკივილს სრულყოფილად, რადგან ის წარმოადგენს რთულ კომპლექსურ ფენომენს, რომელიც მოიცავს სენსორულ, ემოციურ და კოგნიტიურ კომპონენტებს. ამდენად, ტკივილი წარმოადგენს სუბიექტურ, ცვალებად შეგრძნებას და ორგანიზმის ინტეგრალურ ფუნქციას, რომელიც ახდენს სხვადასხვა ფუნქციური სისტემის მობილიზაციას მავნე ფაქტორების ზემოქმედების თავიდან ასაცილებლად. სხვადასხვა ადამიანის რეაქცია ტკივილზე განსხვავებულია, ისევე როგორც ერთი და იგივე ადამიანის რეაქცია განსხვავდება სხვადასხვა პირობებში.

სხვა სენსორული შეგრძნებების მსგავსად, ტკივილის შეგრძნებას აღიქვამენ სპეციალიზირებული რეცეპტორები, ნოციცეპტორები, რომლებიც ამოიცნობენ, გარდაქმნიან და გადასცემენ სიგნალებს ცნს-ში. აღმოჩენილია მექანო-, თერმო- და მექანო+თერმო მგრძნობიარე რეცეპტორები. ამ უკანასკნელს პოლიმოდალურ რეცეპტორებს უწოდებენ და მათი რაოდენობა დანარჩენ ორ ტიპზე გაცილებით მეტია (Treede et al. 1999; Mense, 2009; Meyer et al., 2006).

ნოციცეპტური სტიმულის გადაცემა ორი სახის ნერვული ბოჭკოებით ხდება – წვრილი მიელინიზირებული A-დელტა და უმიელინო C ბოჭკოებით. გავრცელების სიჩქარე პირველი სახის ბოჭკოებში შეადგენს 2,5-დან 20 მ/წმ-მდე, ხოლო მეორეში 2,5 მ/წმ-დან ქვევით. ტკივილის შეგრძნება სამხეირონიანი გზით ტარდება, რომელიც ნოციცეპტურ სტიმულს პერიფერიიდან თავის ტვინის ქერქს გადასცემს.

ნოციცეპტური ინფორმაციის გამტარი A დელტა და C აქსონები ბოლოვდებიან უპირატესად დორსალური რქის ზედაპირულ I და II შრეში. ნოციცეპტური აფერენტები გამონათავისუფლებენ ამაგზნებელ ნეიროტრანსმიტერ გლუტამატს, აგრეთვე ამაგზნებელ პეპტიდებს, კერძოდ, სუბსტანცია P-ს და კალციტონინის გენთან დაკავშირებულ პეპტიდს (Todd 2002; Willis, Coggeshall 2003; Hunt 2004; Ribeiro-da-Silva, De Konink, 2009).

ზურგის ტვინის უკანა რქების ნეირონული წრეების გზით ნოციცეპტური ინფორმაციის მხოლოდ ამაველი მიმართულებით გატარება კი არ ხდება, არამედ ადგილი აქვს სენსორული პროცესების ინტეგრაციას. ზურგის ტვინის უკანა რქებში მოსული სენსორული ინფორმაცია განიცდის რთულ გადამუშავებას, რის შედეგადაც მოსული იმპულსაციის ნაწილი კავდება და მხოლოდ ნაწილი გადაეცემა სუპრასპინალურ დონეზე (Todd, Koerber, 2006; Light, Lee, 2009).



## ნოციცეპტური ინფორმაციის გამტარი გზები

სპინოთალამური ტრაქტით დორსალური რქის I შრიდან გამომავალი ბოჭკოები, რომლებიც ძირითადად ნოციცეპტური სპეციფიკისაა, ბოლოვდებიან თალამუსის ვენტრო-პოსტერო-მედიალურ და ვენტრო-პოსტერო-ლატერალურ ბირთვში (Willis et al. 2002 ; Willis 2004, Dostrovsky, Craig, 2006). ეს ბირთვები იდენტიფიცირებულია, როგორც ზურგის ტვინის უკანა რქის პირველი შრიდან მტკივნეული სტიმულის შესახებ “სპეციფიკური” ინფორმაციისა და ტემპერატურული ინფორმაციის მიმღები ბირთვები. თალამუსის ეს რეგიონები პროექციებს იძლევა ინსულარული ქერქში (Craig 2004; Gauriau and Bernard 2004; Lima, 2009; Dostrovsky, Craig, 2009).

ზურგის ტვინის უკანა რქის ნეირონები პირდაპირ პროექციებს იძლევიან ტვინის ღეროში. ტკივილს ხშირად თან ახლავს მოტივაციურ ემოციური რეაქცია, რაც გამოვლინდება ტანჯვის, შფოთვის, ყურადღების გაძლიერების, გულისცემის გახშირების, წნევის აწევის, ავტონომიური, ენდოკრინული და იმუნური სისტემების მოქმედების ცვლილების სახით (Janig, Levine, 2006; Keay, Bundler, 2009; Rittner, et al., 2009). ნერვული სტრუქტურები, რომლებიც აღძრავს ამგვარ ცვლილებებს, ალბათ პარალელურად იღებს ინფორმაციას ნოციცეპტური შესავლიდან. ზოგიერთ ამავალ გზას ხელსაყრელი პოზიცია უკავია ამ როლის შესასრულებლად. ეს ის გზებია, რომლებიც გაივლის სოლიტარული ტრაქტის ბირთვებს, მოგრძო ტვინის როსტრო-ვენტრალურ უბანს, დორსოლატერალური ხიდის პარაბრაქიალურ ბირთვს, ცენტრალურ რუხ ნივთიერებას, ჰიპოთალამუსს და ამიგდალას (Willis 2004; Dostrovsky, Craig, 2006; Lima, 2009).

დადგენილია აგრეთვე პირდაპირი პროექციები ზურგის ტვინის რუხი ნივთიერებიდან ნაკერის დიდ ბირთვზე, ასევე აღწერილია კავშირები ვენტრომედიალურ მედულასა და ხიდის კატექოლამინერგულ ნეირონებს შორის (Clark, Proudfit, 1991). ამავალი ტკივილ-გამტარი გზები პროექციებს იძლევა ცენტრალურ რუხ ნივთიერებაში და შუა ტვინის რეტიკულარულ ფორმაციაში (Basbaum, Fields 1984; Chaouch et al.1983; Zhang et al.1990; Craing, 1996 ; Dostrovsky, Craig, 2006; Lima, 2009).

## ტკივილის დაღმავალი მოდულაცია

ტკივილი, როგორც სენსორული პროცესი, აღიქმება ცნს-ის მიერ, მაგრამ ამავე დროს ის კონტროლდება ანუ მოდულირდება მის მიერვე. ეს არის ტკივილის მოდულატორული ენდოგენური სისტემა და მასში ტვინის ღეროს დაღმავალ გზებს ფუნდამენტური მნიშვნელობა გააჩნიათ (Fields et al, 2005; Millan 2002; Ren, Dubner, 2009; Heinricher et al, 2009; Heinricher, Ingram, 2009).

ამ მექანიზმის არსებობის შესახებ მიუთითებდა მრავალი ავტორი, მაგრამ პირველი დამამტკიცებელი მონაცემები მიღებული იყო გასული საუკუნის სამოციანი წლების დასასრულს, როდესაც ნაჩვენები იქნა, რომ შუა ტვინის წყალსაცავის (პერიაქუედუქტი) მიმდებარე უბნის ელექტრული სტიმულაცია იწვევს ანალგეზიას (Reinolds 1969). ეს აღმოჩენა, დადასტურდა სხვა ავტორების მიერაც (Mayer, Lieberskind, 1974; Simpson, et al., 2006).

ცნს-ში არსებობს მრავალი უბანი და გზა, რომლებიც ჩართულნი არიან ტკივილის დაღმავალ მოდულაციაში. დღეისათვის ყველაზე უკეთ შესწავლილია, ნერვული გზების წრე, შუა ტვინის პერიაქუედუქტის რუხი ნივთიერება (პარ) – მოგრძო ტვინის როსტრალური ვენტრომედიალური მედულა (რვმ) – ზურგის ტვინის უკანა რქები. თავის მხრივ, რვმ მოიცავს ნაკერის დიდ ბირთვსა და მიმდებარე რეტიკულურ ფორმაციას. ტკივილის კონტროლის მეორე მნიშვნელოვანი უბანი მიმდინარეობს დორსოლატერალური პონტო-მეზენცეფალური ტემპენტუმიდან (დლპტ), რომელიც მოიცავს სოლისებრ ბირთვსა და ცისფერ ლაქას. მოგრძო ტვინის

კაუდალურ ვენტრო-ლატერალურ ნაწილში აღსანიშნავია ლატერალური რეტიკულური ბირთვი, დორსალური რეტიკულური ბირთვი და სოლიტარული ტრაქტის ბირთვი. ჰიპოთალამუსი და ნუშისებრი ხვეული (ამიგდალა) ასევე მონაწილეობს ტკივილის დადმავალ მოდულაციაში (Millan 2002, Fields et al, 2006, Baccei, Fitzgerald, 2006; Ren Dubner 2009; Heinricher, Ingram, 2009)

პარ-რემ მოდულატორული წრე მნიშვნელოვანია არა მარტო ელექტრული, არამედ ოპიოიდური ანალგეზიისთვისაც, ეს სტრუქტურები არის ოპიოიდური ანალგეტიკების მოქმედების ცენტრალური სუბსტრატი და ჩართულია ოპიოიდური ანალგეზიის და ოპიოიდებისადმი ფიზიოლოგიური დამოკიდებულების სინდრომის ფორმირებაში (Dickenson, Kieffer, 2006; Morgan et al., 2009). პარ-ი ლოკალიზებულია შუა ტვინში, წყალსადენის გარშემო და მნიშვნელოვან როლს ასრულებს ტკივილის დადმავალ მოდულაციაში და თავდაცვით ქცევაში. რემ-ი მოიცავს შუა ხაზის ნაკერის ბირთვებს და მის ახლომდებარე რეტიკულურ ფორმაციას, რომელიც მდებარეობს რეტიკულური გიგანტოცელულარული ბირთვის ვენტრალურად. რემ-ის ელექტრული სტიმულაცია ან მასში ამაგზნებელი ამინომჟავების მიკროინექცია იწვევს ანალგეზიას და ზურგის ტვინის დორსალური რქის ნეირონების პასუხების ინჰიბირებას მტკივნეულ სტიმულაციაზე (Fields 1991, Morgan et al 2005; Heinricher, Ingram, 2009; Ren, Dubner, 2009).

მორფინის ან სხვა  $\mu$ -ოპიოიდური აგონისტების პირდაპირი აპლიკაცია ორივე უბანში იწვევს მორფინის სისტემური შეყვანით გამოწვეული ანალგეზიის მსგავს მოქმედებას (Heinricher, Ingram 2009; Fields et al, 2006 ; Morgan et al 2008). ეს სისტემა აქტივდება მწვავე სტრესის (ტკივილის) დროს და ოპიოიდური ანალგეტიკები აკავებენ ტკივილის აღქმას, ნოციციფციას ზურგის ტვინის დონეზე. პარ-ი შეიცავს სამი ტიპის  $\mu$ ,  $\delta$ , და  $\kappa$ -ოპიოიდურ რეცეპტორებს და მდიდარია ენდოგენური ოპიოიდებით, როგორებიცაა ენკაფალინი, ენდორფინი, დინორფინი (Dickenson, Kieffer, 2006; Dray. 2009; Zubietta, 2009).

პარ-ში მორფინის აგონისტების პირდაპირი აპლიკაცია იწვევს ძლიერ ანტინოციციფციას, რომელიც ხორციელდება რემ-ში პროეცირებული ნეირონებით. იმუნოქიმიური და კონფოკალური მიკროსკოპის საშუალებით ნანახია პარ-ის ნეირონული პროექციები ზურგის ტვინში რემ-ის გავლით. ამ რეტიკულო-სპინალური ნეირონების 2/3 გაემერგულია (Morgan, 2008).

რემ-ის ნეირონების ნაწილი აკავებს ტკივილს, ნაწილი კი ამსუბუქებს მის გადაცემას. ნოციციპტური რეფლექსების დროს რემ-ის ON-ნეირონების აქტივობა იზრდება და მათი აქტივობის გაზრდა იწვევს ნოციციფციის გაადვილებას (Bederson et al. 1990; Budai et al 2007; Gardell et al.2003; Goncalves et al.2007; Osborne et al.1996; Vera-Portocarrero et al 2006), OFF-ნეირონები ნოციციპტური რეფლექსების დროს ავლენენ პაუზას აქტივობაში ანუ "ჩუმად არიან", ხოლო მორფინული ან სხვა სახით გამოწვეული ანალგეზიის დროს იზრდება მათი აქტივობა (Barbaro et al. 1989; Fang et al.1989; Heinricher and Drasner 1991; Heinricher and Tortorici 1994;. Morgan and Fields 1993;.Morgan et al 1992; Osborne et al 1996; Tortorici and Morgan 2002; Tortorici and Vanegas 1994)

პარ-ში მორფინის მიკროინექციები ანტინოციციფციას იწვევენ გაემერგული ნეირონების შეკავებით, რაც თავის მხრივ იწვევს, რემ-ში მათი სამიზნე ნეირონების განშეკავებას (Vaughan et al.,1997; Vera-Portocarrero et al., 2006). პარ-ის გამოსავლის ნეირონები ანტინოციციფციაციაში მონაწილეობენ როგორც ON- ნეირონების შეკავებით, ისე OFF-ნეირონების აგზნებით (Pinault, 1996), ან ერთდროულად ორივე გზით (Tortorici, Morgan, 2002). რემ-ში ამაგზნებელი მედიატორია გლუტამატი, ხოლო შემეკავებელი გაემ-ი (Heinricher and McGaraughty, 1998, Heinricher and Tortorici 1994;).

ელექტროფიზიოლოგიური მეთოდებით ნანახია, რომ პარ-დან რემ-ის ON-ნეირონებზე პროეცირებული ნეირონები შეიცავენ გაემ-ს და ანალგეზია ხორციელდება მათი შეკავებით, ხოლო OFF-ნეირონებზე პროეცირებადი ნეირონები შეიცავენ გლუტამატს, და ეს ნეირონები მორფინული ანალგეზიის დროს ავლენენ გაზრდილ აქტივობას (Cheng et al., 1986; Kincaid et al., 2006; Kalyuzhny and Wessendorf, 1998; Reichling and Basbaum, 1990). პარ-დან რემ-ში პროეცირებად გაემერგულ ნეირონებზე აღმოჩენილია  $\mu$ -რეცეპტორები და მორფინის შეყვანა იწვევს ამ ნეირონების შეკავებას (Commons et al., 2000; Wang and Wessendorf, 2002).

პარ-დან რემ-ის გავლით, ზურგის ტვინის უკანა რქის ნეირონებზე გავლენა შეწავლილია ანტეროგრადული (პარ-დან) და რეტროგრადული (ზურგის ტვინის ცერვიკალური ნაწილიდან) გზების აღმოჩენით გაემ-ის სინტეტიკური ენზიმის GAD-67-ის გამოყენებით იმუნოჰიმიურ ცდებში (Morgan, 2008). ამ კვლევებით ნანახია, რომ პარ-დან ანტეროგრადულად მონიშნული ნეირონები უკავშირდებიან რემ-ში რეტროგრადულად მონიშნულ რეტიკულოსპინალურ ნეირონებს. მაგრამ ეს კავშირები ნანახია რეტიკულო-სპინალური ნეირონების მხოლოდ 33 პროცენტში და რემ-ში მარკირებული ნეირონების მხოლოდ 53 პროცენტი შეიცავს GAD-67, ანუ გაემ-ერგულია. ამ ცდებით (Morgan 2008) აგრეთვე აღმოჩნდა, რომ პარ-ის ნეირონები უკავშირდებიან რემ-ის სამივე ტიპის ნეირონებს, რაც კიდევ ერთხელ მიუთითებს, რომ პარ-ი ტკივილის მოდულაციას ახდენს ორი სხვადასხვა მიმართულებით ON-ნეირონების შეკავებით და OFF-ნეირონების გააქტივებით.

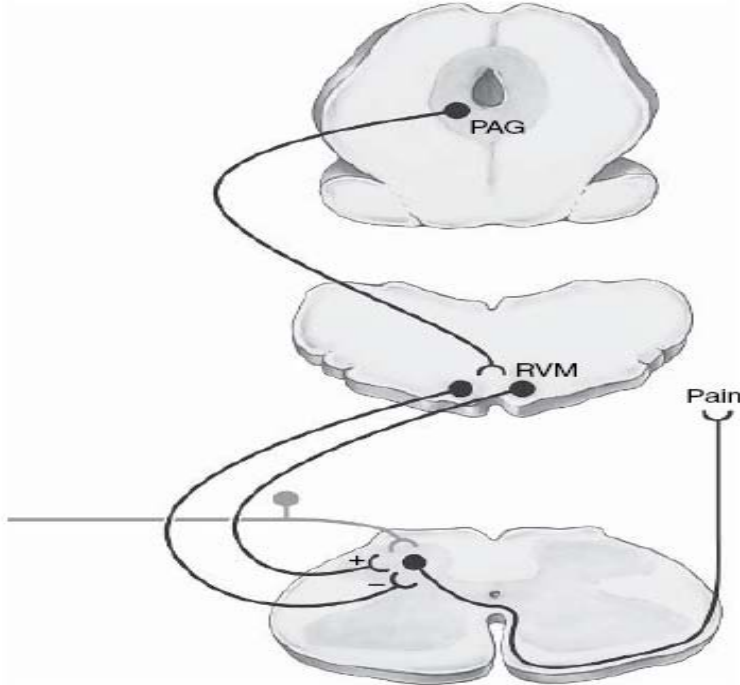
გარდა გაემ-ერგული კავშირებისა, ნანახია აგრეთვე არაგაემ-ერგული კავშირები. მიუხედავად პირდაპირი პროექციებისა პარ-დან რემ-ის ნეიტრალურ ნეირონებზე, ელექტროფიზიოლოგიური კვლევებით არ არის ნანახი კავშირი ნოციციცეპტის ცვლილებასა და ნეიტრალური უჯრედების აქტივობას შორის (Cheng et al., 1986). რემ-ის ნეიტრალური ნეირონების ნაწილი მარკირებულია GAD-67-ით, მაგრამ მათი ფუნქცია გარკვეული არ არის, მათი ნახევარი სეროტონინერგულია (Potrebic et al., 1994; Winkler et al., 2006; Yang et al., 2002). ნანახია, რომ სამივე ტიპის ნეირონები პროეცირდებიან ზურგის ტვინში (Morgan, 2008). გაემ-ერგული რეცეპტორები ნანახია რემ-ის, როგორც სეროტონინერგულ ისე არა-სეროტონინერგულ ნეირონებზე (Hama et al., 1997) და სეროტონინერგული ნეირონები ასევე პროეცირდებიან ზურგის ტვინში (Yang et al. 2002).

ზურგის ტვინში სეროტონინერგული ნეირონების ბლოკირებით სუსტდება რემ-ის აქტივაციით გამოწვეული ანტინოციცეფცია (Hurley et al., 2003), რაც მიუთითებს, რომ სეროტონინი უშუალოდ არ მონაწილეობს ანტინოციცეფციაში, მაგრამ როგორც ჩანს შეუძლია ნოციციცეფციის მოდულირება გარკვეულ სიტუაციებში.

პარ-რემ ინტერაქტივობის მოდელი მოიცავს აგრეთვე ამაგზნებელ გლუტამატერგულ პროექციებს (Aimone and Gebhart, 1986; Praag and Frenk, 1990; Wiklund et al., 1988) ამ მოდელის თანახმად ოპიოიდები ანტინოციცეფციას იწვევენ პარ-ში გაემერგული ნეირონების შეკავებით, რაც იწვევს გამოსავლის გლუტამატერგული ნეირონების განშეკავებას, რომლებიც პროექციებს რემ-ის OFF-ნეირონებზე იძლევიან (Vaughan and Christie 1997), ხოლო მათი გააქტივება ნოციციცეფციას აკავებს ზურგის ტვინის დონეზე.

როგორც ვხედავთ, პარ-დან რემ-ში არის, როგორც გაემ-ერგული ისე არაგაემ-ერგული შესავლები. პარ-ის მრავალ გაემ-ერგულ ნეირონზე, რომლებიც შესავლებს რემ-ში იძლევა, ნანახია  $\mu$ -ოპიოიდური რეცეპტორები (Commons et al., 2000; Kalyuzhny et al., 1996), რაც ნათელს ჰყენს მორფინის ანტინოციცეპტურ ეფექტს. რემ-ის ყველა ON- და OFF-ნეირონი არ პროეცირდება ზურგის ტვინში (Morgan et al

2009), რაც მიუთითებს, რომ ამ ნეირონების ნაწილი პროექცირდება სხვა უბნებში და სხვა მექანიზმებში არიან ჩართულნი. (სურ.1)



სურ. 1 ტვინის ღეროს ტვილის მამოღულირებელი სისტემის ფუნქციური ორგანიზაცია, დადგენილი გზები შუა ტვინის პერიაქუედუქტის რუხი ნივთიერებიდან (პარ) როსტრალური ვენტრომედიალური მედულას (რვმ) გავლით ზურგის ტვინის უკანა რქაში. ეს სისტემა ტვილის კონტროლს ახორციელებს ორი გზით, რვმ-ის ტვილის გამადვილებელი on-ნეირონების შეკავებით და ტვილის შემაკავებელი off-ნეირონების აგზნებით. პარ-ი პრეფრონტალურ ქერქს, ამიგდალას და ჰიპოთალამუსთან ერთად წარმოადგენს ნოციცეფციაზე ემოციური და კოგნიტიური ცვლილებების ანატომიურ სუბსტრატს(Heinricher, Ingram, 2009).

## ტოლერანტობა

ოპიატები წარმოადგენს ყველაზე ეფექტურ ტკივილგამაყუჩებელ საშუალებას, მაგრამ მათი შემდგომი განმეორებითი ინიექციები იწვევენ ტოლერანტობის განვითარებას, ანუ მცირდება წამლის ფარმაკოლოგიური ეფექტი და სასურველი ანალგეზიური ეფექტის მისაღებად საჭიროა დოზის გაზრდა. ტოლერანტობის განვითარების მრავალი მექანიზმია მოწოდებული, მაგრამ ჯერჯერობით უცნობია ის უჯრედული ცვლილებები, რაც შეიძლება საფუძვლად ედოს მას. ამიტომ ძალიან მნიშვნელოვანია იმ სტრუქტურების გამოვლენა, რომლებიც მონაწილეობენ ამ ფენომენის განვითარებაში.

ოპიატები ანტინოციციკპციას იწვევენ სულ მცირე იმ მამოდულირებელი გზების გააქტივებით, რომლებიც მოიცავენ პარ-რემ სისტემას (Basbaum and Fields, 1984, Fields et al., 1991.). ამ სტრუქტურებში მორფინის მიკროინექცია იწვევს ანტინოციციკფციას ( Jacquet and Lajtha, 1976; Jensen and Yaksh, 1986; Morgan et al. 1998; Yaksh et al., 1976). პარ-ში მორფინის და სხვა ოპიოიდური აგონისტების პირდაპირი აპლიკაცია იწვევს ძლიერ ანალგეზიას, რომელიც ხორციელდება რემ-ზე პროცირებული ნეირონებით (Tortorici and Morgan, 2002; Morgan, 2005). ამ წამლების განმეორებითი მიკროინექციებისას პარ-ში ვითარდება მკვეთრად გამოხატული ტოლერანტობა (Jacquet and Lajtha, 1976; Lewis and Gebhart, 1977; Siuciak and Advokat, 1987; Tortorici et al., 1999, Morgan et al., 2005). მორფინის განმეორებითი სისტემური შეყვანა იწვევს რემ-სა და მის ახლომდებარე უბნებში ნეირონული აქტივობის ცვლილებას (Bederson et al, 1990; Li and Wang, 2001). რემ-ის ინაქტივაცია ასუსტებს მორფინის სისტემური შეყვანით გამოწვეულ ანალგეზიას (Oliveras et al., 1978) და განმეორებითი სისტემური შეყვანით განვითარებულ ტოლერანტობას (Vanderah et al., 2001).

მორფინული ტოლერანტობა ვითარდება რემ-ში მორფინის განმეორებითი მიკროინექციების შემდეგაც, მაგრამ მორფინის მიკროინექციით გამოწვეული ანტინოციციკფცია ბევრად ძლიერია პარ-ში, ვიდრე რემ-ში (Morgan and Whitney, 2000; Tortorici and Morgan, 2002) და რემ-ის ნეირონები ბევრად რეზისტენტული არიან ტოლერანტობის მიმართ, ვიდრე პარ-ის ნეირონები. ერთი და იგივე პირობებში ტოლერანტობის განვითარების ხარისხი ბევრად ძლიერია პარ-ში, ვიდრე რემ-ში (Morgan, 2005; Lane, 2005). ამრიგად, მიუხედავად დიდი როლისა, რომელსაც რემ ასრულებს, მორფინული ანალგეზიისა და ტოლერანტობის მთავარ უბანს მაინც პარ-ი წარმოადგენს, ამიტომ ეს სტრუქტურა განიხილება, როგორც ოპიოიდური ტოლერანტობისა და დამოკიდებულების "ძირითადი" უბანი.

პარ-ის გამოსავლის ნეირონების განმეორებითი აქტივაციისას არ ვითარდება ტოლერანტობა (Morgan et al. 2003), რაც მიუთითებს, რომ ტოლერანტობის მექანიზმი ლოკალიზებული უნდა იყოს იმ ნეირონებზე, რომლებიც ფუნქციურად წინ უსწრებენ გამოსავლის ნეირონებს. სავარაუდოდ ეს არის ოპიოიდ-მგრძნობიარე გაემ-ერგული ნეირონები, რომლებიც აკავებენ გამოსავლის ნეირონებს და ამ ვარაუდს ადასტურებს ექსპერიმენტები სადაც ნანახია, რომ მორფინის განმეორებითი სისტემური შეყვანით გამოწვეული ტოლერანტობის დროს, პარ-ის ოპიოიდ-სენსიტიურ გაემერგულ ნეირონებში იცვლება ნეირონული პასუხები (Chieng and Christie., 1996; Ingram, 1998)

მიუხედავად იმისა, რომ მრავალი კვლევებით ნაჩვენებია რემ-ის ნეირონების როლი მორფინით გამოწვეულ ტოლერანტობის განვითარებაში, მასში მიმდინარე ნეირონული ცვლილებები სავარაუდოდ მეორადია და შედეგია სხვა ნეირონულ სტრუქტურებში ტოლერანტობის დროს მიმდინარე ცვლილებებისა. კერძოდ, ვენტროლატერალურ პარ-ში და როგორც ზემოთ ავღნიშნეთ, პარ-ში მორფინის

აგონისტების განმეორებითი მიკროინექცია ვირთაგვებში იწვევს ბევრად ძლიერ და სწრაფად განვითარებად ტოლერანტობას ვიდრე რვმ-ში, ამიტომაც განიხილება პარ-ი, როგორც ოპიოიდური ტოლერანტობისა და დამოკიდებულების სტრუქტურა. (Morgan et al., 2005 ; Behbehani, 1981; Tortorici et al., 2001).

ძალიან საინტერესოა  $\mu$ -ოპიოიდური რეცეპტორების განსხვავებული ეფექტურობის მქონე აგონისტების მოქმედება ზურგის ტვინსა და პარ-ში. ამ წამლების, როგორც სისტემურმა, ისე ზურგის ტვინში ინტრათეკალურმა ინექციებმა აჩვენა, რომ ნაკლებ ეფექტური ოპიოიდები, როგორცაა მორფინი იწვევს ბევრად ძლიერად გამოსატულ ტოლერანტობას, ვიდრე მაღალ ეფექტური ოპიოიდები, როგორცაა, ფენტანილი, სუფანტილი, ეტორფინი, DAMGO – (D-Ala<sup>2</sup>, NmePhe<sup>4</sup>, Gly<sup>o15</sup>) (Duttaroy and Yoburn, 1997; Paronis and Holtzman, 1992; Walker and Young, 2001). უფრო მეტიც, DAMGO-ს და მორფინის ერთობლივი ინტრათეკალური შეყვანა ბლოკავს მორფინულ ტოლერანტობას (He et al., 2002), რაც მიუთითებს, რომ DAMGO აკავებს მორფინული ტოლერანტობის განვითარებას ზურგის ტვინის დონეზე. ვენტროლატერალური პარ-ი წარმოადგენს მორფინული ანალგეზიის და ტოლერანტობის განვითარების მთავარ უბანს (Jacquet and Lajtha, 1976; Lane et al., 2005; Morgan et al., 2006, Tortorici et al., 1999). DAMGO-ს მიკროინექცია პარ-ში იწვევს ანტინოციცეფციას, ხოლო მისი განმეორებითი შეყვანა ტოლერანტობას და კროს-ტოლერანტობას მორფინის მიმართ. მორფინის და DAMGO-ს ერთობლივი მიკროინექცია კი იწვევს ბევრად ძლიერ და სწრაფად განვითარებად ტოლერანტობას ვიდრე ისინი იწვევენ ცალ-ცალკე (Meyer et al., 2007). ეს მონაცემები გვიჩვენებს, რომ პარ-ში DAMGO და მორფინი ერთი და იგივე მექანიზმებით ახორციელებენ თავის მოქმედებას და საწინააღმდეგოდ ამისა სისტემური და ზურგის ტვინში შეყვანილი დაბალ-ეფექტური (მორფინის) და ძლიერ-ეფექტური (DAMGO) ოპიოიდების განსხვავებული მოქმედება კი უნდა მიუთითებდეს განსხვავებული მექანიზმების არსებობაზე (He et al., 2002; Roerig et al., 1985; Tseng et al., 1993). ეს მონაცემები მიუთითებს, რომ ცნს-ის სხვადასხვა უბნებში შეიძლება არსებობდეს ტოლერანტობის განვითარების სხვადასხვა მექანიზმები (Porreca et al., 1987), ხოლო ოპიოიდების სისტემური შეყვანისას განვითარებული ტოლერანტობა არის ცნს-ის სხვადასხვა უბნების სინერგისტული მოქმედების შედეგი (Fairbanks and Wilcox, 1999; Kolesnikov et al, 1996; Rossi et al., 1993).

განსხვავებული ნოციცეპტური პროფილის წამლების სუპრასპინალური და სპინალური შეყვანის შემდეგ განვითარებული ეფექტები შეიძლება გამოწვეული იყოს ოპიოიდური რეცეპტორების განსხვავებული სუბტიპების არსებობით. მაგ. ოპიოიდური ანტაგონისტი ნალოქსონაზინი უკავშირდება  $\mu$ -1 და  $\mu$ -2 რეცეპტორებს (Pasternac, 2001). ზურგის ტვინსა და ვენტროლატერალურ პარ-ში არსებობს  $\mu$ -რეცეპტორების განსხვავებული სუბტიპი. კვლევებით ნანახია, რომ ზურგის ტვინში ანტინოციცეფცია გამოიწვევა  $\mu$ -2 რეცეპტორული კავშირებით (Pick et al., 1991; Paul et al., 1989), ხოლო სუპრასპინალურ უბნებში  $\mu$ -1 (Moskowitz and Goodman, 1985; Ling et al., 1989). სუპრასპინალურ და სპინალურ უბნებში  $\mu$ -ოპიოიდური რეცეპტორების განსხვავებული ექსპრესია ნათელს ხდის თუ რატომ მიმდინარეობს ამ სტრუქტურებში განსხვავებულად ტოლერანტობის განვითარება (He et al., 2002; Paul et al., 2007). ვენტროლატერალურ პარ-ში ოპიოიდური რეცეპტორების დაბლოკვით შესაძლებელია სისტემური მორფინული ტოლერანტობის პრევენცია (Lane et al., 2005). როგორც ქცევითი, ისე *in vitro* ცდებით ნაჩვენებია, რომ ტოლერანტობის მექანიზმი შესაძლოა ხორციელდებოდეს ოპიოიდ-მგრძნობიარე გაემ-ერგული ნეირონებში მიმდინარე ცვლილებებით (Chieng and Christie, 1996; Ingram et al., 1998; Morgan et al., 2003).

პარ-ის ოპიოიდური რეცეპტორები მონაწილეობას იღებენ მთელი რიგ ქცევით რეაქციებში – ნოციციკტური მოდულაცია, კარდიო-ვასკულარული რეგულაცია, თერმოლევურაცია, ლოკომოტური აქტიობა (Cavun et al., 2004; Cavun and Millington, 2001; Keay et al. 1993; Morgan et al., 1998; Widdowson et al., 1983). დ-ოპიოიდური რეცეპტორების გააქტივებაც იწვევს ანტინოციციკტურ პასუხებს, მაგრამ ბევრად სუსტად ვიდრე  $\mu$ -ოპიოიდური რეცეპტორებისა (Bernal et al. 2007; Ossipov et al., 1995; Rossi et al., 1994).

დ-ოპიოიდური რეცეპტორები ხასიათდებიან დიდი მობილურობით, მორფინ-ტოლერანტულ ვირთაგვებში. ნანახია მათი ინტენსიური გადაადგილება ციტოპლაზმიდან პლაზმურ მემბრანაზე, როგორც ზურგის ტვინში (Cahill et al., 2001; Morinville, et al., 2003), ისე პარ-ში (Commons et al., 2001). ცურვითი სტრესის დროსაც მკვეთრად იზრდება მათი რაოდენობა პარ-ის ნეირონების მემბრანაზე (Commons, 2003).

*In vitro* ცდებით ნანახია, რომ დ-ოპიოიდური რეცეპტორების (დორი) აგონისტები არ ცვლიან გაემერგული ნეირონების სინაპსურ გადაცემას პარ-ში (საკონტროლო ცხოველები) (Chieng and Christie, 1994; Vaughan and Christie, 1997), მაშინ როცა მორფინ-ტოლერანტულ ვირთაგვებში აკავებენ გაემ-ერგულ ნეირონებს (Hack et al., 2005). დორ-ის გაზრდილი ექსპრესია პარ-ში მორფინ ტოლერანტულ ვირთაგვებში შესაძლოა იყოს კომპენსატორული მექანიზმი  $\mu$ -რეცეპტორების მიერ ანტინოციციკტური ეფექტის დაკარგვის გამო. დელტა რეცეპტორის აგონისტის, დელტორფინ-2-ის, ინტრატეკალურად შეყვანისას იზრდება, როგორც ამ რეცეპტორების ექსპრესია ზურგის ტვინში, ასევე ანტინოციციფცია (Cahill et al., 2001).

მორფინ ტოლერანტულ ვირთაგვებში დელტორფინ-2-ის შეყვანა პარ-ში არ იწვევს ანტინოციციფციას, მაგრამ იცვლება ქცევითი პასუხები, რაც გამოიხატება ლოკომოტორული აქტივობის დაქვეითებაში (Morgan, 2009), ეს მიუთითებს, რომ მორფინის ქრონიკული შეყვანის დროს იცვლება დორ-ის რეცეპტორების სიმკვრივე ვენტროლატერალურ პარ-ში, ანუ დაღმავალი მოდულატორული სისტემის ფუნქციონირებაში, რომელიც მოიცავს პარ – რემ – ზურგის ტვინის სისტემას. ამდენად, დ-ოპიოიდური რეცეპტორებიც ასრულებენ მნიშვნელოვან როლს  $\mu$ -რეცეპტორებთან ერთად (Hurley et al., 1999; Jensen and Yaksh, 1986; Lane, 2005; Thorat and Hammond, 1997). ანტინოციციფცია, გამოწვეული დ-ოპიოიდური აგონისტების მიერ არის შედარებით სუსტი ვიდრე მორფინით გამოწვეული (Rossi et al., 1994), მაგრამ ის ფაქტი, რომ მორფინ ტოლერანტულ ვირთაგვებში დელტორფინის შეყვანა არ იწვევს ანტინოციციფციას, ანუ ვითარდება კროსტოლერანტობა მის მიმართ, სავარაუდოდ გამოწვეული უნდა იყოს იმით, რომ მორფინი ბლოკავს დორის გადაადგილებას ციტოპლაზმიდან პლაზმურ მემბრანაზე (Morgan, 2007). როგორც ჩანს, დორ-რეცეპტორები, ვენტროლატერალურ პარ-ში განვითარებული მორფინული ტოლერანტობის დროს, მონაწილეობენ მხოლოდ ლოკომოციურ აქტივობაში და არა ანტინოციციკტური ეფექტების რეგულაციაში (Fanselow, 1991; Helmstetter and Landeira-Fernandez, 1990. Morgan and Carrive, 2001; Walker and Carrive, 2003), არსებობს ჰიპოთეზა, რომ დორ-ის აქტივობა კავშირშია აღმადგენელ რეკუპერატიულ ქცევასთან. ის, რომ რეკუპერატიული ქცევა ხორციელდება ვენტროლატერალური პარ-ით დასტურდება შემდეგი ცდებით. ძლიერი სისხლდენის დროს ვენტროლატერალური პარ-ის ნეირონები ავლენენ გაძლიერებულ აქტივობას (Vagg et al., 2008) და ვენტროლატერალური პარ-ის ინაქტივაცია (Cavun and Millington, 2001; Dean 2004), ან მასში დორ-ის ანტაგონისტის ნალტრინდოლის მიკროინექცია (Cavun et al., 2001) ბლოკავს ძლიერი სისხლდენით გამოწვეულ ჰიპოტენზიას. როგორც ჩანს, დ-

ოპიოიდური რეცეპტორები მონაწილეობენ მორფინულ ტოლერანტობაში (Abdelhamid et al., 1991; Abul-Husn et al., 2007; Gomes et al., 2004), სტრესის დროს განვითარებულ ქცევაში, მაგრამ არ მონაწილეობენ ანტი-ნოციცეფციაში (Morgan 2009), რადგან დელტორფინის მიკროინექცია პარ-ში, მორფინ ტოლერანტულ ვირთაგვებში, არ იწვევს ანალგეზიას იმისდა მიუხედავად თუ რა გზით არის გამოწვეული ტოლერანტობა, მორფინის განმეორებითი შეყვანით თუ ქრონიკული მიღებით (კანქვეშ ჩანერგილი კაფსულებით).

### **ამიგდალა და ნაკერის დიდი ბირთვი**

უკანასკნელი მონაცემებით ტკივილისა და ენდოგენური ანტინოციცეპციის სისტემაში ჩართულია ნუშისებრი სხეული ანუ ამიგდალა. ზურგის ტვინის დორსალურ რქების შრეებიდან ნოციცეპტური ინფორმაცია სუპრასპინალური სტრუქტურების მიმართულებით რამდენიმე გზით ვრცელდება. ერთ-ერთი გზა არის სპინო-პარაბრაქიო-ამიგდალოიდური გზა (Cauriau and Bernand, 2002), სადაც ნოციცეპტური სიგნალები პარაბრაქიალურ ბირთვებში სინაპსური გადართვის შემდეგ ამიგდალას ცენტრალურ ბირთვში, განსაკუთრებით ლატერო-კაფსულარულ ნაწილში პროეცირდება. ამ უკანასკნელში მრავალრიცხოვანი ნოციცეპტური ნეირონების არსებობის გამო, ამიგდალას ცენტრალურ ბირთვს "ნოციცეპტურ ამიგდალას უწოდებენ" (Bernard et al., 1992).

ამიგდალა ფართო აფერენტაციას ღებულობს ჰიპოკამპიდან და ახალი ქერქიდან და თავის მხრივ ვრცელ შესავალს აგზავნის პარ-ში. ის მჭიდროდ არის დაკავშირებული როგორც ფუნქციებით, ისე ანატომიურად ლიმბური სისტემის სხვა სტრუქტურებთან და ითვლება, რომ მთავარ როლს ასრულებს სენსორულ სტიმულაციებზე ემოციური პასუხების, მათ შორის ტკივილთან დაკავშირებული შიშის ფორმირებაში (Davis and Whalen 2001; LeDoux, 2000; Zald, 2003). ამიგდალა აგრეთვე ასოცირდება სინაფსურ პლასტიურობასთან, რაც საფუძვლად უნდა ედოს ე.წ. ნოციცეპტურ მეხსიერებას ადამიანებსა და ცხოველებში (Maren, 2005; Phelps and LeDoux, 2005).

მტკივნეული ინფორმაციის რეგულაციაში ამიგდალას როლის კვლევა ინტენსიურად XX საუკუნის 80-იანი წლებიდან დაიწყო, მას შემდეგ, რაც აღმოჩენილი იქნა ნოციცეპტური ინფორმაციის გამტარი აფერენტული გზები ამიგდალასკენ (Ma and Peschanski, 1988; Bernard and Besson, 1990; Newman et al., 1996; Jasmin et al., 1997). ამიგდალას ნეირონული აქტივობის შესწავლამ ადამიანებში აჩვენა მისი ნეირონების გააქტივება მტკივნეული სტიმულაციის საპასუხოდ (Zubieta et al., 2001). არსებობს გარკვეული მონაცემები, რომელთა მიხედვით ამიგდალა წარმოადგენს მორფინული ანალგეზიის მედიატორს, რადგან ამ სტრუქტურაში მორფინის მიკროინექციის შემდეგ ანტინოციცეპტური ეფექტი მიიღება სხვადასხვა სახის ტკივილის ტესტში (Rodgers, 1978). მორფინის სისტემური შეყვანა თრგუნავს ამიგდალას ცენტრალური ბირთვის აქტიურობას მტკივნეული გაღიზიანების საპასუხოდ (McGaraughty and Heinricher, 2002, Huang et al., 1993)

ნახვენებია, რომ ვირთაგვებში ამიგდალას მედიალურ და ცენტრალურ ბირთვებში ლიდოკაინის მიკროინექციის დროს პარ-ის ელექტრული სტიმულაცია არ ცვლის კულის აწევის რეფლექსის ფარულ პერიოდს, რაც მიუთითებს, რომ პარ-ი უნდა წარმოადგენდეს სარეფლო სადგურს ამიგდალას მედიალური და ცენტრალური ბირთვებისთვის მათი ეფექტის გამოსაწვევად. ამიგდალას ცენტრალური ბირთვიდან გამოწვეული ანალგეზიური ეფექტი რეალიზდება პარ-ის ოპიოიდური, ნაკერის



დიდი ბირთვის სეროტონინერგული, და ლურჯი ლაქის β-ადრენერგული გზების გააქტივებით (Oliveira and Prado, 2001).

ვირთაგვებში ამიგდალას ბაზოლატერალურ ბირთვში μ-ოპიოიდური რეცეპტორების აგონისტის მიკროინექცია იწვევს ანტინოციციფეციას, მაგრამ პარ-ის ვენტრალურ უბანში μ-ოპიოიდური რეცეპტორების და ნეიროტენზინის ანტაგონისტის მიკროინექცია, ბლოკავს ამ ანალგეზიას. ეს ფაქტი მიუთითებს, რომ ამიგდალას სტიმულაცია იწვევს ანტინოციციფეტურ ეფექტს, რომელიც გამოწვეულია პარ-ის ვენტრალურ უბანში ოპიოიდებისა და ნეიროტენზინის გამოთავისუფლებით (Tershner and Helmstetter, 2000).

ამიგდალას ცენტრალური ბირთვი ნოციციფეტურ აფერენტებს ღებულობს სპინო-ამიგდალური გზებით (Bernard and Besson, 1990; Jasmin et al., 1997; Ma and Peschanski, 1988; Newman et al., 1996), რომლებიც წარმოადგენს სპინოთალამური გზის კოლატერალებს (Burstein and Potrebic, 1993). ასევე, აქვე ბოლოვდება კოლატერალები სპინორეტიკულო-თალამური და სპინო-პონტო-თალამური ტრაქტიდან, მედიალური და ინტრალამინალური ბირთვების შესავლის გზით (Krout and Loewy, 2000; Petrovicky, 1990). გამოყოფილია სპინო-ტრიგემინო-პონტო ამიგდალას გზა, რომელიც შესაძლოა ჩართულია ტკივილის მოტივაციურ-ემოციური დონის განსაზღვრაში. სავარაუდოდ, ამ გზების ერთ-ერთი ფუნქციას წარმოადგენს ამიგდალას ცენტრალური ბირთვის ანტინოციციფეტური გზების გააქტივება პარ-ის დონეზე ((Bernard and Besson, 1990; Mayer, 1979; Basbaum and Fields, 1984).

ბოლო წლების კვლევებით ნანახია, რომ ამიგდალას ცენტრალური ბირთვი ჩართულია როგორც მწვავე, ისე ქრონიკული ტკივილის მოდულაციაში, მაგრამ ამ პროცესებში მონაწილეობას იღებს სხვადასხვა მექანიზმებით (Neugebauer, 2007).

ენდოგენურ ანალგეზიის მნიშვნელოვანი რგოლია ნაკერის დიდი ბირთვი, რომელიც ანატომიურად რემ-ს ეკუთვნის და ცნობილია, როგორც სეროტონინერგული ანალგეზიური სისტემის ნაწილი (Raja, 1995) ეს სისტემა დაკავშირებულია მტკივნეული ინფორმაციის მოდულაციასთან, როგორც ქერქვეშა, ისე ქერქულ დონეზე. ტკივილის შეკავებაში სეროტონინის როლი კარგად ხსნის ანტიდეპრესანტების ეფექტს, რომლებიც ბლოკავენ კატექოლამინების და სეროტონინის უკუმიტაცებას (Porreca et al. 2002, Sari 2003). სეროტონინ-რეცეპტორების გააქტივება იწვევს კალიუმის არხების გახსნას და კალციუმის იონების გამოთავისუფლების შეკავებას უჯრეთგარეთა დეპოში, რაც თავის მხრივ აკავებს ტკივილს (Faber and Sah, 2003). უკანასკნელი მონაცემებით ნაკერის დიდ ბირთვში ნანახია ოპიოიდური რეცეპტორები, ე.ი. იგი ჩართულია ტკივილის ენდოგენურ ოპიოიდურ რეგულაციაში.

ნაკერის დიდი ბირთვის გაღიზიანებით აღიძვრება გაუტკივარების ეფექტი. ანალოგიურ ეფექტს იწვევს მორფინის მიკროინექციაც (Morgan and Whitney, 2000; Morgan et al., 1998). ნაკერის დიდი ბირთვის ნეირონები პირდაპირ კავშირებს იღებენ პარ-დან. ამ ბირთვიდან გამომავალი დაღმავალი ბოჭკოები გაივლიან ღორსოლატერალურ გზას და პროეცირდებიან ზურგის ტვინის უკანა რქებზე (Gebhart 2004; Porreca et. al. 2002). ცნობილია, რომ მთავარი ნეიროქიმიური მექანიზმი, რომლითაც ხორციელდება ნაკერის დიდი ბირთვის ანალგეზიური ეფექტი, არის ოპიოიდური და სეროტონინერგული. ნაკერის დიდი ბირთვის ოპიოიდური სისტემა მოქმედებს მეთიონინ-ენკეფალინებით, ლეიცინ-ენკეფალინებით, ბეტა-ენდორფინებით და მათი ანტაგონისტია ნალოქსონი.

ნაკერის დიდი ბირთვი მნიშვნელოვანი როლია ტკივილის დაღმავალ რეგულაციაში და ჩართულია ოპიოიდურ ანალგეზიაში (Fields, 2004). ელექტროფიზიოლოგიური მახასიათებლებით და ოპიოიდური პასუხებით, ნაკერის დიდ ბირთვში გამოყოფენ ნეირონების ორ ძირითად ტიპს: პირველადი უჯრედები, რომლებსაც არ გააჩნიათ  $\mu$ -რეცეპტორები და მეორადი უჯრედები, რომლებიც შეიცავენ  $\mu$ -რეცეპტორებს (Pan et al., 1990). ნანახია, რომ ოპიოიდები აკავებენ გაემ-ის სინაფსურ გადაცემას პირველად უჯრედებზე და ანალგეზიას იწვევენ მათი განშეკავებით ან აქტივაციით. ეს უჯრედები დაღმავალ პროექციებს აგზავნიან ზურგის ტვინის უკანა რქაში და აკავებენ ტკივილის ტრანსმისიას ზურგის ტვინის დონეზე (Pan et al., 1990; ). ნაკერის დიდი ბირთვის მეორადი ნეირონები, რომლებიც შეიცავენ  $\mu$ -რეცეპტორებს, აადვილებენ ტკივილის ტრანსმისიას ზურგის ტვინის დონეზე პირდაპირი დაღმავალი პროექციების გზით და ოპიოიდები ანალგეზიას იწვევენ მათი შეკავებით (Fields, 2004; Pan et al. 2000; Porreca et al. 2002).

მრიგად როგორც ვხედავთ, ოპიოიდებით გამოწვეულ ანალგეზიაში ჩართულია ორივე ტიპის უჯრედები, ოპიოიდები იწვევენ ტკივილის შემაკავებელი, პირველადი უჯრედების განშეკავებას ან აქტივაციას და ტკივილის გამაადვილებელი, მეორადი უჯრედების შეკავებას. მრავალი მონაცემებით ნანახია, რომ  $\mu$ -რეცეპტორების შემცველი მეორადი უჯრედები გააქტივებულია მრავალი სახის ქრონიკული ტკივილის დროს, მაგრამ რა გზებით ხდება ამ ნეირონებით ტკივილის გაადვილება უცნობია (Porreca et al. 2002; McNally. 1999; Gebhart, 2004).

ამას გარდა, ცნობილია გლუტამატურული რეცეპტორების როლი მორფინული ტოლერანტობის განვითარებასა და შენარჩუნებაში. მორფინ-ტოლერანტულ ვირთაგვების ტვინის სხვადასხვა უბნების ანათლებზე ნანახია, რომ მათში გაზრდილია გლუტამატის სინაფსური გადაცემა (Vekovischeva et al., 2001; Trujillo and Akil, 1991; Mao et al., 1995; Inoue et al., 2003). ამ პროცესში მნიშვნელოვან როლს ასრულებს აგრეთვე ცამფ-ი (ციკლური ადენილატ მონო ფოსფატი) და პროტეინკინაზა-A. მორფინ ტოლერანტულ ვირთაგვების ნაკერის დიდი ბირთვის ანათლებში აგრეთვე ნანახია გლუტამატურული პოსტსინაფსური პოტენციალების ცვლილებები (Bie and Pan, 2005). ამასთან, გლუტამატური სინაფსური გადაცემა გაზრდილია მხოლოდ  $\mu$ -რეცეპტორების შემცველ მეორად უჯრედებზე და ეს ხდება ცამფ/პროტეინკინაზა-A და ცამფ/პროტეინკინაზა-C სისტემების გააქტივების გზით. ამის მსაგესად, ცამფ-ის ანალოგების აპლიკაცია ზრდის გლუტამატის სინაფსურ ტრანსმისიას და აგრეთვე, პროტეინკინაზა-A და პროტეინკინაზა-C აგონისტების პირდაპირი აპლიკაცია იწვევს იგივე აფექტს (Bie and Pan, 2005, Vekovischeva et al., 2001; Inoue et al., 2003).

### არა-ოპიოიდური ანალგეტიკებით გამოწვეული ტოლერანტობა

როგორც ზემოთ ავღნიშნეთ, ოპიოიდების ანალგეზიური ეფექტი უმთავრესად გამოწვეულია პარ-ში მათი მოქმედებით (Fields et al., 2006, Ren, Dubner, 2009) და ტოლერანტობის განვითარებაშიც ძირითად როლს ეს სტრუქტურა ასრულებს (Lane, 2005; Heinricher, Ingram, 2009; Keay, Bundler, 2009).

უაღრესად საინტერესოა ოპიოიდური და არა-ოპიოიდური, არასტეროიდული ანთების საწინააღმდეგო წამლების (ასასწ) ურთიერთქმედების საკითხი. ასასწ-ებს განეკუთვნებიან ციკლოოქსიგენაზების ინჰიბიტორები. ისინი ციკლოოქსიგენაზების ინჰიბირებით აკავებენ პროსტაგლანდინების სინთეზს, რომლებიც თავის მხრივ იწვევენ სენსიტიზაციას და ნოციცეპტური იმპულსაციის გაძლიერებას ცნობილია, რომ ასასწ-ების, როგორცაა მეტამიზოლი და ლიზინ-აცეტილსალიცილატი,

მიკროინექციები პარ-ში იწვევს ანალგეზიას, ხოლო მათი განმეორებით შეყვანა აშკარად გამოხატულ ტოლერანტობას (Pernia-Andrade et al., 2004; Tortorici et al., 2004; 2009; Tortorici, Vanegas, 2000; Vanegas, Tortorici, 2002). ეს ანტინოციცეფცია ნაწილობრივ მაინც რეალიზდება ენდოგენური ოპიოიდური პეპტიდებით, რადგან ასასწ-ის პარ-სა და რემ-ში მიკროინექციებით გამოწვეული ანალგეზია სუსტდება ოპიოიდური ანტაგონისტებით (Tortorici, Vanegas, 2000; Tortorici et al., 2009). ასასწ-ის განმეორებითი მიკროინექცია პარ-ში ტოლერანტობასთან ერთად იწვევს კროსტოლერანტობას მორფინის მიმართ და წამლის მოხსნის სინდრომს (Tortorici, Vanegas 2000; Pernia-Andrade et al., 2004; Tortorici et al., 2004; Vanegas, Tortorici, 2007). პარ-ში მორფინის მიკროინექცია ზურგის ტვინის დონეზე ნოციცეფციას აკავებს რემ-ის იმ ნეირონების გაკლით, რომლებიც პირდაპირ პროექციებს იძლევიან ზურგის ტვინის უკანა რქებზე (Vanegas et al., 1984; Fields et al, 1995) on- ნეირონების შეკავებით და off-ნეირონების გააქტივებით (Fields 2004). მორფინ ტოლერანტულ ვირთაგვებში კი მორფინის დამატებითი შეყვანა ვეღარ ახდენს on-ნეირონები შეკავებას და off-ნეირონების გააქტივებას. ამავ ექსპერიმენტით უნდა ხორციელდებოდეს ასასწ-ების ანტინოციცეპტური ეფექტიც (Tortorici et al. 2009).

მეტად მნიშვნელოვანი იყო იმის დადგენა, მონაწილეობენ თუ არა  $\mu$ -ოპიოიდური რეცეპტორები ასასწ-ებით გამოწვეულ ანალგეზიაში, და მრავალი ცდებით დადასტურდა, რომ  $\mu$ -ოპიოიდური ანტაგონისტები ბლოკავენ ასასწ-ებით გამოწვეულ ანალგეზიას (Tortorici, Vanegas, 2000; Tortorici et al., 2009; Avecado et al., 2002). როგორც მორფინული ტოლერანტობის დროს (Tortorici et al 2001), მეტამიზოლ-ტოლერანტულ ვირთაგვებში on- და off-ნეირონები კარგავენ ჩვეული მანერით მოქმედების უნარს, რაც ელექტროფიზიოლოგიური ცდებით იქნა დადასტურებული (Tortorici et al., 2009).

თუ როგორ ურთიერთქმედებენ ასასწ-ები ენდოგენურ ოპიოიდებთან უცნობია, მაგრამ უეჭველია, რომ გაემ-ერგული სინაფსები არის ერთ ერთი შესაძლო ადგილი, სადაც უნდა ხდებოდეს მათი ურთიერთკავშირი. გამოთქმულია მოსაზრება, რომ ოპიოიდები პარ-ში უნდა იწვევდნენ გაემ-ერგული ნეირონების შეკავებას და შედეგად მათი სამიზნე უჯრედების განშეკავებას. სავარაუდოდ, პარ-ის ეს დაღმავალი შემაკავებელი ნეირონები უნდა იწვევდნენ ანტინოციცეპციას. (Moreu, Fields, 1986).  $\mu$ -რეცეპტორების გააქტივების შედეგად გაემ-ის სინთეზის შემცირება იწვევს ამ უჯრედებში არაქილონის მჟავის უჯრედშიდა კონცენტრაციის გაზრდას, რომელიც შემდეგ გამოიყენება სხვადასხვა ბიოქიმიურ გარდაქმნებში. ერთ-ერთი ასეთი გარდაქმნის შემდეგ ის ფორმირდება ჰეპოქსილინად, რომელიც ზრდის კალიუმის არხების განვლადობას, რასაც თან მოჰყვება პრესინაფსური გაემ-ერგული ტერმინალების ჰიპერპოლარიზაცია და გაემ-ის გამონთავისუფლების შემცირება (Vaughan et al., 1997; Vaughan 1998). პარ-ის გამოსავლის ნეირონების გააქტივება ზრდის ანტინოციცეფციას, ანუ პარ – რემ – ზურგის ტვინის სისტემით ნოციცეპცია მოდულირდება სხვადასხვა ნეირონული ურთიერთკავშირებით (Wessendorf et al., 2006; Morgan et al., 2008; Tortorici et al., 2009)

მეორე მოლეკულური გზა არის ციკლოქსიგენაზების მოქმედება, რომლებიც ახდენენ არაქილონის მჟავის პროსტაგლანდინებად გარდაქმნის კატალიზებას. ასასწ-ები ბლოკავენ ციკლოქსიგენაზებს, რითაც მეტი არაქილონის მჟავა გამონთავისუფლდება ჰეპოქსილინის სინთეზისთვის, რაც აგრეთვე იწვევს გაემ-ის გამონთავისუფლების შემცირებას (Vaughan et al., 1997; Vaughan, 1998). სავარაუდოდ პარ-ში ასასწ-ები ზუსტად ამ გზით უნდა მოქმედებდნენ და იწვევდნენ ანტინოციცეფციას. მაგრამ ამ ექსპერიმენტისთვისაც, როგორც ჩანს, აუცილებელია ოპიოიდური რეცეპტორების მოქმედება იმიტომ, რომ როგორც CTOP (ოპიოიდური

ბლოკატორი) (Tortorici et al., 2009), ისე ნალოქსონი (Tortorici et al., 1996; Pernia-Andrade et al., 2004) ბლოკავენ მიკროინექცირებული მეტამიზოლის მოქმედებას პარ-ში.

ჯერ-ჯერობით არ მოიპოვება ზუსტი მონაცემები თუ რა გზით (უშუალოდ თუ რაიმე სხვა გზით) ახდენენ მეტამიზოლი და ლიზინ-აცეტილსალიცილატი  $\mu$ -რეცეპტორების ექსპრესიას (Vanegas, Schaible 2001; Brunton et al., 2006), ერთ-ერთი ვერსიით, მეტამიზოლით გამოწვეული გაემ-ის შემცირება განპირობებული უნდა იყოს ენდოკანაბინოიდებით. ენდოკანაბინოიდები ახდენენ ციკლოქსიგენაზების ბლოკირებას (Bisogno et al., 2005; Fowler, 2005). ეგზოგენური კანაბინოიდური აგონისტები ამცირებენ გაემ-ერგულ და გლუტამატერგულ სინაპსურ ტრანსმისიას პარ-ში პრესინაპტიკური ტრანსმიტერების გამონთავისუფლების შეკავებით (Vaughan et al., 2000), კანაბინოიდ-1 აგონისტის AM-251 და მეტამიზოლის ერთობლივი მიკროინექციით პარ-ში ქრება ანტონოციცეპტური ეფექტი (Vazques-Rodriguez et al., 2008). ამდენად, ენდოკანაბინოიდები მნიშვნელოვან როლს უნდა ასრულებდნენ პარ-ში მიკროინექცირებული არაოპიოიდებით გამოწვეულ ტოლერანტობაში. არაოპიოიდური და ოპიოიდური ანალგეტიკები შესაძლოა ერთნაირი მექანიზმებით მოქმედებენ პარ-ში და რემ-ის on- და off-ნეირონები მონაწილეობენ არაოპიოიდურ ანტინოციცეფიისა და ტოლერანტობის განვითარებაში (Tortorici et al., 2009).

ნაკერის დიდი ბირთვი ანატომიურად მოგრძო ტვინის როსტრალურ ვენტრომედიალურ უბანს ეკუთვნის. ცნობილია, რომ როსტრალური ვენტრომედიალური მედულას მოსაზღვრე უბნებში არასტეროიდული ანთების საწინააღმდეგო წამლების ერთ-ერთი წარმომადგენლის, მეტამიზოლის მიკროინექცია ეგზოგენური ოპიატებისა და ენდოგენური ოპიოიდებისა მსგავსად, იწვევენ ანტინოციცეპციას ცენტრალურ რუხი ნივთიერებას, ნაკერის დიდ ბირთვსა და ზურგის ტვინს შორის არსებულ ოპოიდერგულ წრეების გააქტივების გზით (Jones, 1996). ექსპერიმენტებით ნაჩვენებია, რომ მორფინის მიკროინექცია ნაკერის დიდ ბირთვში იწვევს ნოციცეპტური რეფლექსის და მტკივნეულ სტიმულზე მორეაგირე სპინალური ნეირონების პასუხების შეკავებას (Filds, Basbaum, 1999; Jones, 1996; Tortorici, Vanegas, 1994, 1995; Vanegas et al., 1997). გარდა ამისა, როგორც მორფინული ანალგეზიის შემთხვევაში, ამგვარი მიკროინექციები ააქტივებს როსტრალური ვენტრომედიალური მედულას ე.წ. off-ნეირონებს, რომლებიც პროექციებს იძლევა ზურგის ტვინის უკანა რქაში და ახდენს ნოციცეპტური გადაცემის შეკავებას მოცემულ დონეზე. ამავე დროს ახდენს როსტრალური ვენტრომედიალური მედულას ე.წ. on-ნეირონების შეკავებას, რომლებიც ასევე პროექტირდება ზურგის ტვინის უკანა რქაში, მაგრამ აადვილებს ნოციცეპტურ ტრანსმისიას (Filds, Basbaum, 1999; Tortorici, Vanegas, 1994, 1995).

## თავი 2. კვლევის მეთოდика

**ცხოველები.** ექსპერიმენტები ჩატარდა თეთრ ვირთაგვებზე, წონით 200-250 გ. მათი გამოყვანა ხდება ფიზიოლოგიის ინსტიტუტის ვივარიუმში. ცდების მსვლელობისას დაცული იქნა ის მოთხოვნები, რომლებსაც აყენებს ტკივილის შემსწავლელი საერთაშორისო ასოციაცია ტკივილის ექსპერიმენტული შესწავლისას არაანესთეზირებულ ცხოველებში (Zimmermann, 1983). ჩვენი, როგორც ტკივილის შემსწავლელი ლაბორატორიის ექსპერიმენტული კვლევის პროტოკოლი დამტკიცებულია ივ. ბერიტაშვილის სახ. ფიზიოლოგიის ინსტიტუტის ბიოეთიკური კომისიის მიერ.

**ინტრაპერიტონიული ინექციები.** ექსპერიმენტამდე 3 დღის განმავლობაში ხდებოდა ცხოველების შეგუება საექსპერიმენტო გარემოსთან, ცხოველი დღეში ერთხელ 15 წუთის მანძილზე თავსდებოდა რესტრინერში. ექსპერიმენტების სერია კეთდებოდა ხუთი უწყვეტი დღის განმავლობაში (ორშაბათი-პარასკევი). ასასწ-ების ინტრაპერიტონიული ინექციიდან 20 წუთის შემდეგ, ცხოველი თავსდებოდა რესტრინერში და ვირთაგვის კუდის პროქსიმალური 1/4 ნაწილი ღიზიანდებოდა ფოკუსირებული სხივით და იზომებოდა Tail-flick რეფლექსის ლატენტიური პერიოდი (33 Tail-flick Analgesia Meter, IITC Inc. Life Science, Woodland Hills, CA, USA) საკონტროლო ჯგუფის ვირთაგვებს უკეთდებოდათ ფიზიოლოგიური ხსნარის ინექცია. ექსპერიმენტის ბოლო დღეს ასასწ-ის ინექციიდან 40 წუთის შემდეგ ინტრაპერიტონიულად შეგვეყავდა მორფინი და შემდეგ ნალოქსონი.

წამლები და მათი დოზები:

ანალგინი- 250მგ/კგ (metamizol sodium, "Sanitas", Ltd, Lithuania)

კეტორალაკი- 12 მგ/კგ (ketorolac tromethamine, 90µg/3µl, "Zee Drugs", India)

ქსეფოკამი - 1,2mg/kg lornoxicam, 12 µg/1µl, "Nycomed", GmbH, Austria

მორფინი - 5მგ/კგ (Laboratoires Stella, France)

ნალოქსონი - 1მგ/კგ. (Sigma Chemical Co., Usa)

ფიზიოლოგიური- 0.3 მლ. ("GalichPharm" Ltd. Ukraine)

**ანესთეზია და პროცედურა.** ნატრიუმის თიოპენტალით ანესთეზიის პირობებში (55 მგ/კგ, ი.პ.) 25 ზომის (კალიბრის) 12 მმ სიგრძის უჟანგავი ფოლადის გარეთა კანულა (Small Parts, Inc., USA) ინერგებოდა ვირთაგვის თავის ტვინში სტერეოტაქსული ატლასის მიხედვით (Paxinos & Watson, 1997), კანულის ჩანერგვის სიღრმე განისაზღვრებოდა საკვლევი სტრუქტურიდან 2 მმ-ის ზემოთ. თავის ქალაზე მისი დამაგრება წარმოებდა კბილის ცემენტით. გარეთა, წარმართველი კანულა დახშული იყო უჟანგავი ფოლადის მავთულით. ამის შემდგომ 3 დღის განმავლობაში დაახლოებით 30 წუთის მანძილზე ვახდენდით ცხოველების საექსპერიმენტო მანიპულაციებთან შეჩვევას (ხელში ვიყვანდით, ფოლადის მავთულის ნაცვლად ხდებოდა საინექციო კანულის შეყვანა წამლისგარეშე, რესტრინერში ჩასმა) არტეფაქტების თავიდან ასაცილებლად.

ოპერაციიდან სამი დღის შემდეგ გარეთა კანულაში ვახდენდით 29 კალიბრის, 14 მმ სიგრძის მიკროსაინექციო კანულის შეყვანას, რომელიც დაკავშირებული იყო 1-µL მოცულობის ჰამილტონის შპრიცთან. თითოეული ჩვენი შესასწავლი მედიკამენტის (კეტორალაკი, ქსეფოკამი, დიკლოფენაკი და მეტამიზოლი) და ფიზიოლოგიური ხსნარის შეყვანა ხდებოდა მიკროსაინექციო კანულის საშუალებით. მიკროინექციიდან 20 წუთის გასვლის შემდეგ, ე.ი. დაახლოებით 10 წუთით ადრე,

ვიდრე ჩვეულებრივ წამლის მოქმედების ეფექტი მიიღწევა, ვირთაგვის კუდის პროქსიმალური ნაწილი ღიზიანდებოდა სინათლის ფოკუსირებული სხივით და იზომებოდა საპასუხოდ წარმოქმნილი კუდის მოქნევის დაცვითი რეფლექსის (Tail-flick reflex) ფარული (ლატენტური) პერიოდი (33 Tail-flick Analgesia Meter, IITC Inc. Life Science, Woodland Hills, CA, USA). იგივე პროცედურები იყო გათვალისწინებული აღნიშნული არასტეროიდული ანთების საწინააღმდეგო წამლებისა (ასასწ) და იმავე მოცულობის ფიზიოლოგიური ხსნარის განმეორებითი მიკროინექციებისას თანმიმდევრულად ხუთი დღის განმავლობაში (ორშაბათი-პარასკევი) და აგრეთვე მორფინისა და ნალოქსონის ერთჯერადი მიკროინექციებისას. მორფინისა და ნალოქსონის თანამიმდევრული მიკროინექციები ხდებოდა ბოლო, მეხუთე ექსპერიმენტულ დღეს (პარასკევი), შესაბამისად ასასწ-ების მიკროინექციების სესიების დასრულებიდან 20-30 წუთის შემდეგ.

ექსპერიმენტებში გამოყენებულია აგრეთვე hot plate ტესტით (39 HP, LLTC, Life science, Inc., USA) ფარული პერიოდის განსაზღვრა, თათის აწევა ცხელი (52C<sup>0</sup>) ზედაპირიდან.

წამლები და მათი დოზები:

ანალგინი-	150 µg/1µl
კეტორალაკი-	90µg/1µl
ქსეფოკამი -	12 µg/1µl,
მორფინი -	3 µg/1µl
ფიზიოლოგიური-	1µl
ვოლტარენი -	75 µg/1µl
კლოდიფენი -	75 µg/1µl

**ჰისტოლოგიური კონტროლი.** ყოველი ექსპერიმენტის ბოლოს მიკროინექციის უბნის კონტროლისთვის შეგვეყავდა სადებავი (0,5 µL , Pontamine Sky Blue-s ნაჯერი ხსნარი) და ვახდენდით ვირთაგვების ეფტანაზიას ინჰალაციით (ნახშირბადის დიოქსიდი). ამოღებული ტვინის 10% ფორმალინის ხსნარში მოთავსების შემდეგ, მიკროინექციის უბნის დასადგენად მიკროტომის მეშვეობით ვჭრიდით ტვინის ანათლებს. ამის შემდეგ სტერეოტაქსული ატლასის (Paxinos & Watson, 1997) მეშვეობით ვადგენდით ჩანერგილი კანულების კოორდინატებს.

**სტატისტიკური ანალიზი.** კუდის მოქნევის და თათის მოცილების ფარული პერიოდი განისაზღვრებოდა როგორც საშუალო ± საშუალო სტანდარტული გადახრა. კოლმოგოროვ-სმირნოვის ტესტს ვიყენებდით ნორმალური და თანაბარი განაწილების დასადგენად. კრუსკალ-ვალისის ვარიაციული ანალიზი, შემდგომ Tukey-Kramer და Dannet ტესტით გამოიყენებოდა საკონტროლო და ტესტური მონაცემების შესადარებლად. სტატისტიკურ სარწმუნოებად მიიჩნეოდა, როდესაც P<0.05. აღნიშნული გამოთვლები წარმოებდა კომპიუტერული პროგრამის საშუალებით – Prism 4.03 (GraphPad Software, Inc, San Diego, CA, USA).

### თავი 3. შედეგები და მათი განხილვა

#### 3.1. ასასწო განმეორებითი სისტემური (ინტრაპერიტონიული) ინექციების გაგვლენის შესწავლა ნოციცეპციასა და ტოლერანტობის განვითარებაზე

კაცობრიობა საუკუნეების მანძილზე იყენებდა ტირიფის ქერქს (willow bark), როგორც ტკივილის შემამსუბუქებელ საშუალებას. მე-19 საუკუნეში შეძლეს მისი ექსტრაქტიდან აქტიური ინგრედიენტის სალიცილის მჟავის გამოყოფა. შემდეგ სცადეს გაეუმჯობესებინათ მისი თვისებები და სინთეზური გზით მიიღეს აცეტილსალიცილის მჟავა-ასპირინი, რომელიც გახდა არა-ოპიოიდური ანალგეტიკებისა და ასასწო-ის პროტოტიპი. ამ წამლის გაუმჯობესების ცდებმა (რომ ჰქონოდათ ნაკლები გვერდითი ეფექტები, ხანგრძლივი მოქმედების უნარი, სწრაფი მოქმედება) მიგვიყვანა მრავალი სხვა არა-ოპიოიდური, ასასწო-ის აღმოჩენამდე, რომლებიც ასე ფართოდ გამოიყენება დღეს მსოფლიოში. ამ პრეპარატებს აქვთ სამი ძირითადი ეფექტი – ანალგეზიური, ანტიპირეტული და ანტიანთებითი. ანტიპირეტული მოქმედების ცენტრალური მექანიზმი ცნობილია. ჰიპოთალამუსში ხდება პროსტოგლანდინების სინთეზის ინჰიბიცია. ცნობილია აგრეთვე ანალგეზიური მოქმედების მექანიზმი პერიფერიაზე, ისინი ბლოკავენ ციკლოოქსიგენაზების აქტივობას, რითაც ხდება არაქიდონის მჟავის პრისტოგლანდინებად გარდაქმნის ინჰიბირება, პრისტოგლანდინი –2 კი უშუალოდ ააქტივებს თავისუფალ ნერვულ დაბოლოებებს. მათი ანთების საწინააღმდეგო ეფექტი განპირობებულია არაქიდონის მჟავის პროსტაციკლინებად გარდაქმნის ინჰიბირებით, პროსტაციკლინები იწვევენ ქსოვილის შეშუპებას. ხოლო არაოპიოიდური ასასწო მოქმედების ცენტრალური მექანიზმები ნაკლებად არის ცნობილი.

არაოპიოიდური წამლების ანალგეზიური ეფექტი ნაწილობრივ გამოწვეულია ცენტრალური ნერვული სისტემის სტრუქტურებზე მათი ზემოქმედებით. ცნობილია რომ, არასტეროიდული ანთების საწინააღმდეგო წამლების ზურგის ტვინზე პირდაპირი აპლიკაცია ახდენს ზურგის ტვინის ნოციცეპტური ნეირონების შეკავებას და ამცირებს ნოციცეპტურ პასუხებს, როგორც ფხიზელ ცხოველებში ისე სიმსივნით დაავადებულ პაციენტებში (Venegas and Schaible 2001). მრავალმა გამოკვლევამ დაადასტურა, რომ ფართოდ გავრცელებული ანალგეტიკები, მეტამიზოლი და ლიზინ-აცეტილსალიცილატი ანტინოციცეპციას იწვევენ იმავე ნეირონული სტრუქტურების გააქტივებით, რომლებიც ოპიოიდურ ანალგეზიაში არიან ჩართულნი – პერიაქუედაქტის რუხი ნივთიერება (პარ) და მოგრძო ტვინის როსტრო-ვენტრალური მიდამო (რვმ) და მისი ახლომდებარე უბნები ( Carlsson at. al. 1986).

ანთების საწინააღმდეგო, არა-სტეროიდული წამლები (ასასწო) ერთის მხრივ პირდაპირ მოქმედებენ ზურგის ტვინის ნოციცეპტურ ნეირონებზე და ახდენენ მათ შეკავებას, მეორეს მხრივ მათი მიკროინექცია პარ-ში და მოგრძო ტვინის როსტრო-ვენტრალურ უბანში, კერძოდ სოლისებრი ბირთვის მსხვილუჯრედოვან ნაწილში და მის ახლომდებარე უბნებში ააქტივებს ტკივილის კონტროლის დადამავალ გზებს და ხდება ზურგის ტვინის ნოციცეპტური ნეირონების შეკავება. (Carlsson at. al. 1986; Vanegas, Tortorici, 2002), ხოლო ამ წამლების მოქმედების ბლოკირება შეიძლება მორფინის ანტაგონისტი-ნალოქსონით (Vanegas, Tortorici, 2002; Tortorici Vanegas, 2000).

მეტამიზოლის და ლიზინ-აცეტილსალიცილატის განმეორებითი შეყვანა იწვევს ანალგეზიის პროგრესულ დაქვეითებას, ანუ ტოლერანტობის განვითარებას და კროს-ტოლერანტობას მორფინის მიმართ (Tortorici Vanegas 2000) ეს ფაქტები იძლევა საშუალებას ვივარაუდოთ, რომ არა-ოპიოიდური ანალგეტიკები მოქმედებენ ენდოგენური ოპიოიდურ სისტემის გააქტივებით (Tortorici et al. 2004).

ნაჩვენებია, რომ მეტამიზოლის და ლასას სისტემური და ინტრაპერიტონიული ინექცია იწვევს TF რეფლექსის და HP პასუხების ინჰიბირებას ვირთაგვებში. ეს ეფექტი ნალოქსონ-დამოკიდებულია. მეტამიზოლის და ლასას განმეორებითი შეყვანა იწვევს ტოლერანტობის განვითარებას ამ წამლების მიმართ და კროსტოლერანტობას ინტრაპერიტონიალურად შეყვანილი მორფინის მიმართ. მეტამიზოლ და ლასა- ტოლერანტული ვირთაგვები ნალოქსონის ინექციის შემდეგ ავლენენ withdrawal-ის ნიშნებს (Pernia-Andrade et al. 2004).

ამ მონაცემების მიუხედავად არ არის დადგენილი რამდენად შეიძლება განზოგადდეს ეს ფაქტები სხვა ასასწ მიმართ.

კვლევისას გამოვიყენეთ ფართოდ გავრცელებული ანალგეტიკები ანალგინი, კეტოროლაკი და ქსეფოკამი. ჩვენი მიზანი იყო კლინიკასთან მიახლოებული მიდგომით, პაციენტებისთვის განკუთვნილი დღიური დოზიდან გამომდინარე (წონაზე გაანგარიშებით) – ანალგინის, კეტოროლაკის და ქსეფოკამის სისტემური (ინტრაპერიტონიული) შეყვანით გამოწვეული ანტინოციციპციისა და მათი განმეორებითი შეყვანისას ტოლერანტობის და მორფინის მიმართ განვითარებული კროს-ტოლერანტობის დადგენა ვირთაგვებში.

სამივე ეს პრეპარატი არის არა-ოპიოიდური, მაგრამ სხვადასხვა ჯგუფის წარმომადგენელია; მეტამიზოლი არის პირაზოლინის დერივატი, კეტოროლაკი ინდოლების, ხოლო ქსეფოკამი ოქსიკამების ჯგუფს განეკუთვნება.

გამოყენებულია ანალგინის, კეტორალაკის და ქსეფოკამის საინექციო ფორმები შემდეგი საკითხების გასარკვევად: ა) მათი განმეორებითი სისტემური ინექციები იწვევენ თუ არა ტოლერანტობას და კროსტოლერანტობას მორფინის მიმართ; ბ) ნალოქსონდამოკიდებულია თუ არა არაოპიოიდური ანალგეტიკებით გამოწვეული ანალგეზია.

მიღებულმა შედეგებმა აჩვენა, რომ ანალგინის, კეტოროლაკის და ქსეფოკამის სისტემური ინექცია იწვევს ანტინოციციფციას, რაც გამოიხატება tail flick რეფლექსის ლატენტური პერიოდის გაზრდით საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით ექსპერიმენტის პირველ დღეს ( $p < 0.001$ ) ყოველი წამლისთვის (სურ. 2, 3, 4). ექსპერიმენტის ყოველ მომდევნო დღეებში აღინიშნება ანტინოციციპციის პროგრესული დაქვეითება, ისე რომ მეხუთე დღეს ლატენტურ პერიოდის მაჩვენებელი უტოლდება საკონტროლო ჯგუფის ცხოველების ლატენტური პერიოდის მაჩვენებელს (სურ. 2, 3, 4) ეს მოვლენა ძალიან ჰგავს მორფინის და მისი მსგავსი პრეპარატების განმეორებითი შეყვანისას განვითარებულ ტოლერანტობის ეფექტს და ამიტომ ეს მოვლენა მოიხსენიება როგორც არა-ოპიოიდური ტოლერანტობა (ანალგინ-ტოლერანტული, კეტოროლაკ-ტოლერანტული და ქსეფოკამ-ტოლერანტული, შესაბამისად). არა-ოპიოიდურ და ოპიოიდურ ტოლერანტობას შორის კავშირის დასადგენად მეხუთე დღეს 20 წუთის შემდეგ არაოპიოიდური წამლის ინექციიდან, სამივე ექსპერიმენტულ და საკონტროლო ჯგუფის ვირთაგვებში ინტრაპერიტონიალურად შეგვყავს მორფინი და მხოლოდ საკონტროლო ჯგუფის ვირთაგვები პასუხობენ ანალგეზიით ( $p < 0.001$ ) (სურ. 2, 3, 4) ხოლო ანალგინ, კეტოროლაკ და ქსეფოკამ- ტოლერანტული ვირთაგვების tail flick რეფლექსის ლატენტური პერიოდის მაჩვენებელი არ იცვლება ანუ განვითარდა კროს-ტოლერანტობა მორფინის მიმართ. საექსპერიმენტო და საკონტროლო ჯგუფის ცხოველებში შეყვანილმა ნალოქსონმა 20 წუთის შემდეგ მორფინის ინექციიდან



საკონტროლო ჯგუფის ვირთაგვებში მოხსნა მორფინის მიერ განვითარებული ანტინოციცეპცია. საექსპერიმენტო ჯგუფის ცხოველებში მორფინის შედეგად მიღებული ლატენტური პერიოდის მაჩვენებელი თითქმის არ შეცვლილა.

კვლევის მეორე ნაწილში ექსპერიმენტული ჯგუფის ვირთაგვები ტესტირებული იყვნენ ანალგინ-ნალოქსონი, კეტოროლ-ნალოქსონი და ქსეფოკამ-ნალოქსონის მიმართ. ექსპერიმენტი ტარდება ერთი ექსპერიმენტული დღის განმავლობაში (ცხოველებში არ არის გამომუშავებული ტოლერანტობა). ანალგინის, კეტოროლაკის და ქსეფოკამის ინტრაპერიტონულ ინექციიდან 20 წუთის შემდეგ ინტრაპერიტონულად შეგყავს ნალოქსონი, რომელიც სამივე ექსპერიმენტული ჯგუფის ცხოველებში ბლოკავს ასასწ-ის მიერ გამოწვეულ ანალგეზიას (სურ 5)

ცდებმა, წინასწარ შეყვანილი ნალოქსონის მიმართ აჩვენა, რომ ნალოქსონის ინტრაპერიტონული ინექციის შემდეგ შეყვანილი ასასწ ანტინოციცეპტურ ეფექტს ვეღარ ახორციელებენ (სურ 6).

ინტაქტური ცხოველების ჯგუფი გამოიცადა ნალოქსონის მიმართ, (როგორც სპეციალური საკონტროლო) მცირედ გაიზარდა ალგეზია, მაგრამ სტატისტიკური დადასტურება ვერ მივიღეთ (სურ.7) (გაიზარდა ნოციცეპციის ინტენსივობა).

ჩვენმა ექსპერიმენტებმა აჩვენა, რომ არაოპიოიდური ანალგეტიკები ანალგინი, კეტოროლაკი და ქსეფოკამი იწვევს ანტინოციცეპციას ცხოველებში. ეს ადასტურებს სხვა მეცნიერების მონაცემებს, რომ სისტემურად შეყვანილი ან პარ-ში მიკროინექტირებული მეტამიზოლი და ლასა (Vanegas and Toirtirici 2002; Tortorici at.al. 2000; Tortorici 2004) იწვევს ანტინოციცეპციას. ძალიან მნიშვნელოვანია ის ფაქტი, რომ ჩვენი კვლევებით დადასტურდა ამ წამლების განმეორებითი ინექციებით გამოწვეული ანალგეზიის შემცირება, რაც გვაგონებს ოპიოიდების განმეორებითი ინექციებით მიღებულ ეფექტს. პარადოქსულია, რომ ანალგინით, კეტოროლაკით და ქსეფოკამით გამოწვეული ტოლერანტობა დაკავშირებულია ენდოგენურ ოპიოიდურ წრეებთან, რაზეც გვაფიქრებინებს კროსტოლერანტობის განვითარება მორფინის მიმართ და ოპიოიდების ბლოკატორის, ნალოქსონის არაოპიოიდური წამლების მიმართ ნაჩვენები ანტაგონისტური ეფექტი. მნიშვნელოვანია ის ფაქტი, რომ ჩვენს ექსპერიმენტებში გამოყენებული ანალგინის, კეტოროლაკის და ქსეფოკამის ანტინოციცეპტური დოზა კლინიკურ პრაქტიკაში მიღებული, ადამიანების მაქსიმალური დღიური დოზის ეკვივალენტურია. როგორც უცხოური (Vanegas at.al 2002; Parnia-Andrade at.al. 2004), ისე ჩვენი კვლევებით (Tsiklauri et.al 2005) დასტურდება, რომ არა-ოპიოიდური, არასტეროიდული ანთების საწინააღმდეგო წამლების ფარმაკოლოგიური ეფექტი ასოცირდება ენდოგენურ ოპიოიდურ სისტემასთან და სისტემურად შეყვანილი ამ წამლების და ენდოგენური ოპიოიდების ინტერაქტივობამ შეიძლება გამოიწვიოს არასასურველი კლინიკური შედეგი.

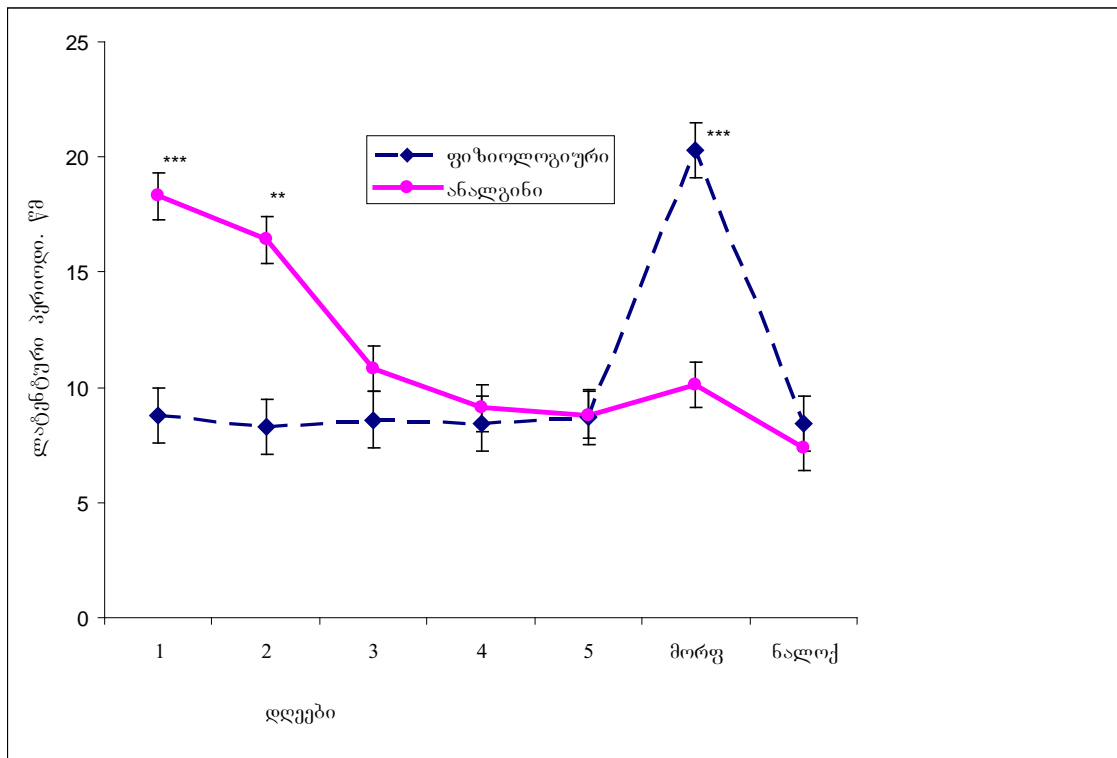
არა-ოპიოიდური ანალგეტიკებით განპირობებული არასასურველი შედეგები აღწერილია კლინიკურ პრაქტიკაშიც, ამ ანალგეტიკებით ხანგრძლივი მკურნლობისას ვითარდება წამალზე დამოკიდებულება და მათი სწრაფად მოხსნის შემთხვევაში ვითარდება წამლის მოხსნის სინდრომი, რომლისთვისაც დამახასიათებელია მთელი რიგი ვეგეტატიური ცვლილებები. ცნობილია, დიფლუნისხალის (სალიცილის მჟავას დერივატი) მიერ გამოწვეული ფარმაკოლოგიური ტოლერანტობა ვირთაგვებში და იბუპროფენის (ფართოდ გავრცელებული ასასწ) –ადამიანებში (Walker 1995).

ჩვენი ზემოთ აღწერილი, და სხვა მკვლევარების შედეგები ადასტურებს ჩვენს ვარაუდს რომ, ასასწ თავის მოქმედებას ახორციელებენ ენდოგენური ოპიოიდური წრეების ჩართვით. სულ მცირე პარ-ში არსებული ენდოგენური ანტინოციცეპტური სისტემის გააქტივებით, რის შედეგადაც ჩაირთვება “ტივილის კონტროლის

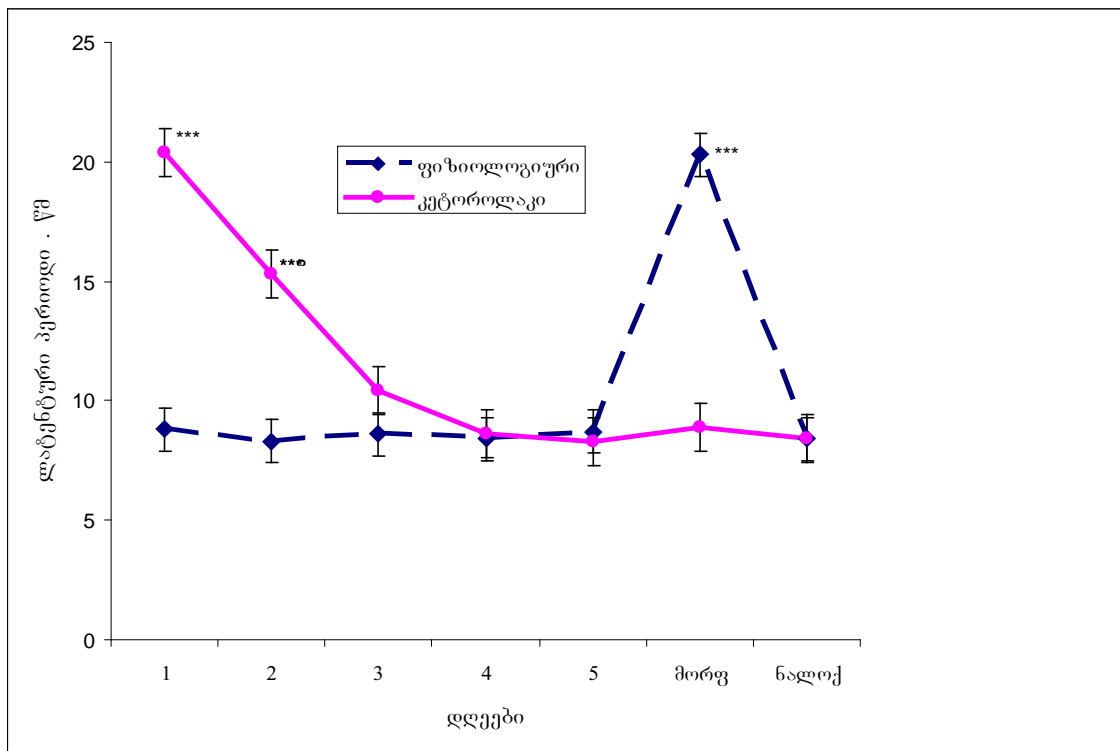
დადმაგალი სისტემა”, კერძოდ, რემ და ხდება ზურგის ტვინის დორსალური რქების ნეირონების შეკავება.

ოპიოიდებსა და ასასწ-ის ურთიერთიერთმოქმედების ერთ-ერთი შესაძლო მექანიზმი შეიძლება იყოს პარ-ში მათი სინერგისტული მოქმედებით ციკლოქსიგენაზების დაბლოკვა, და ამით არაქილონის მჟავის მოქმედება 12 ლიპოქსიგენაზას გზებზე, ეს ზრდის კალიუმის არხების განვლადობას, რაც იწვევს გაემერგული ნეირონების ჰიპერპოლარიზაციას და ამიტომ მცირდება გაემ-ის გამონთავისუფლება. საბოლოო ეფექტი არის სამიზნე ნეირონების განშეკავება და პარ-ში დადმაგალი ანტინოციცეპტური მექანიზმის ჩართვა.

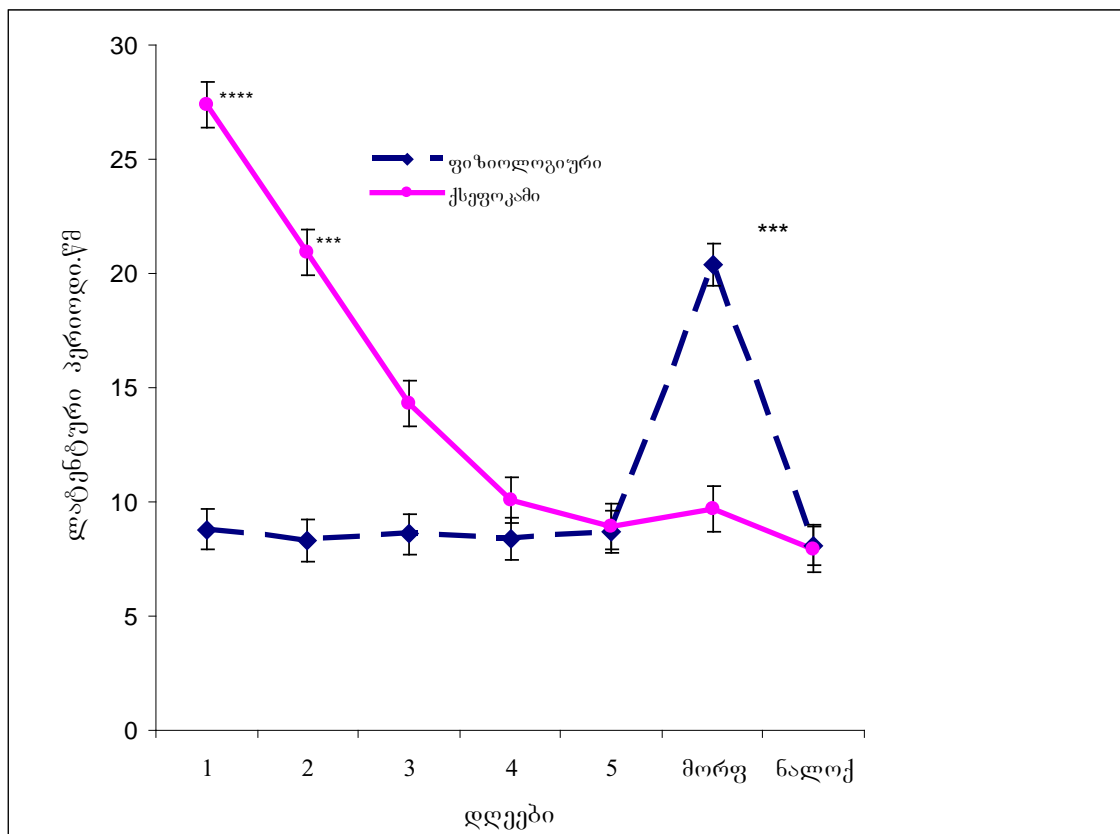
კვლევის ამ ნაწილში ჩვენ ვაჩვენეთ, რომ ფართოდ გავრცელებული არაოპიოიდური ანალგეტიკების, ანალგინის, კეტოროლაკის და ქსეფოკამის ინტრაპერიტონიული ინექციები ადამიანისთვის მაქსიმალური დღიური დოზების ეკვივალენტური დოზებით იწვევს ანტინოციცეფციას ფხიზელ ვირთვებში. ამ წამლების განმეორებითი შეყვანა იწვევს ტოლერანტობას და კროს-ტოლერანტობას მორფინის მიმართ. ეს ფაქტი ადასტურებს ტკივილის დადმაგალი კონტროლის სტრუქტურების წვლილს ასასწ -ის ანალგეზიური ეფექტის განხორციელებაში, რაც ხორციელდება ენდოგენური ოპიოიდურული მექანიზმების გააქტივებით. ამ მექანიზმების განმეორებითი აქტივაცია იწვევს ტოლერანტობის განვითარებას.



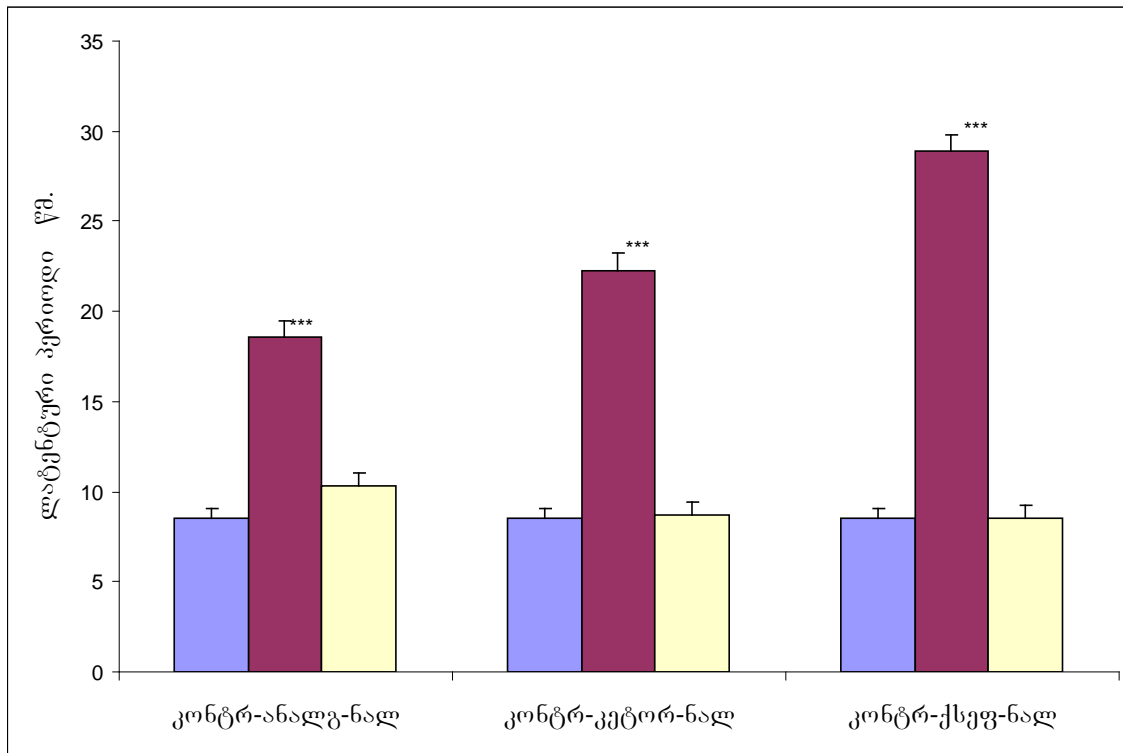
სურ 2. tail-flick-ის ლატენცური პერიოდის ცვლილება ანალგინის, მორფინის და ნალოქსონის ინტრაპერტონიული ინექციის პირობებში.



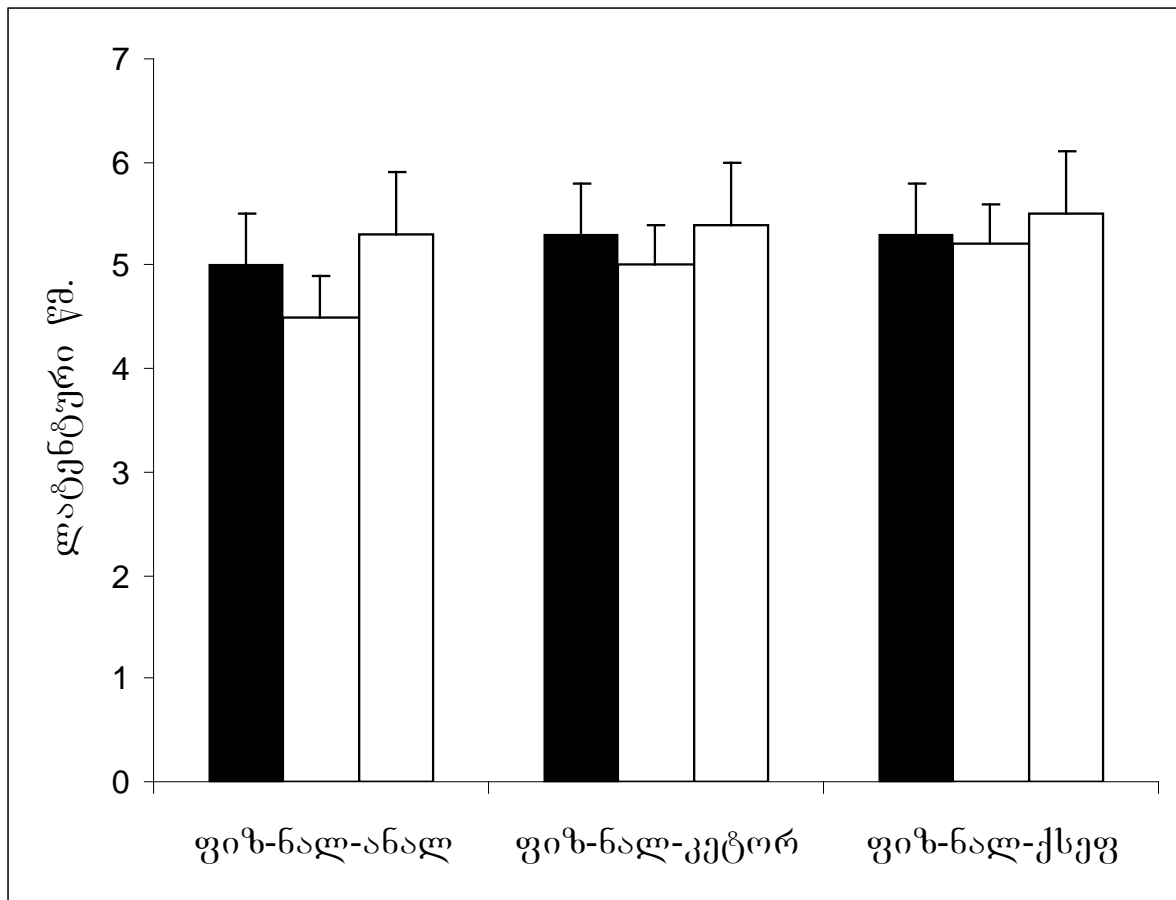
სურ 3. tail-flick-ის ლატენცური პერიოდის ცვლილება კეტოროლაკის, მორფინის და ნაღოქსონის ინტრაპეროტონიული ინექციის პირობებში.



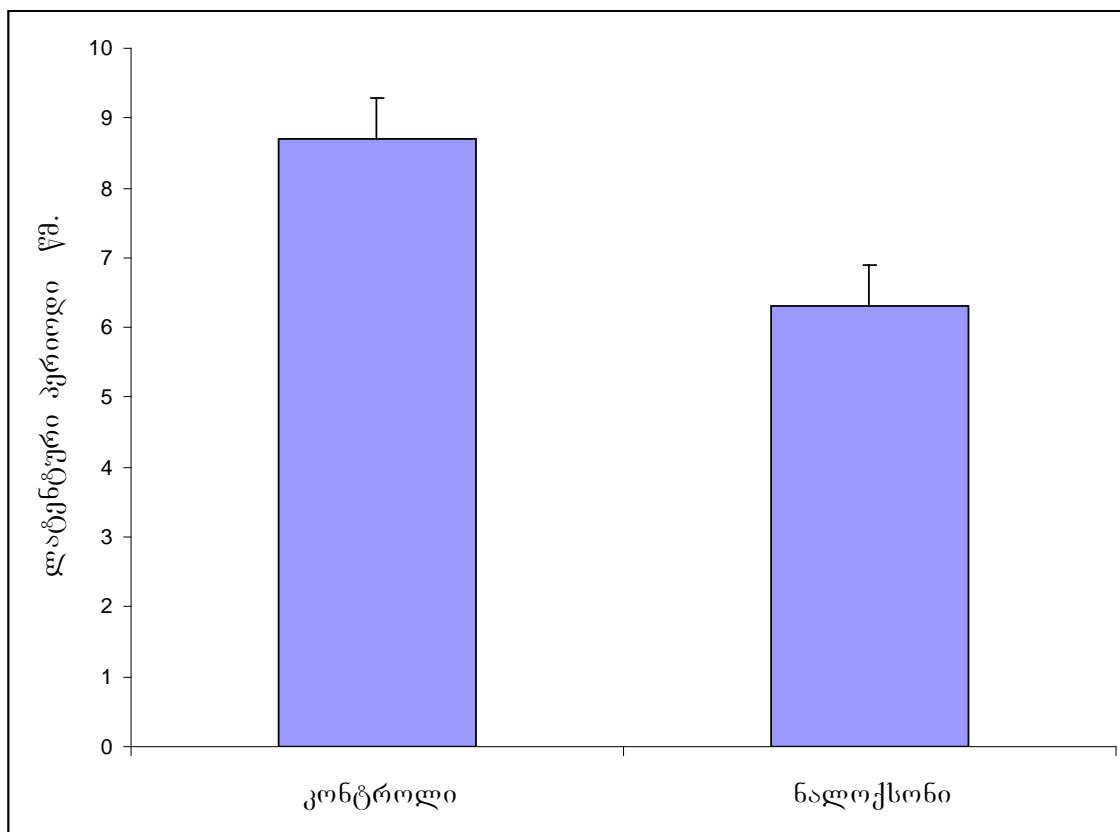
სურ 4. tail-flick-ის ლატენტური პერიოდის ცვლილება ქსეფოკაბის, მორფინის და ნალოქსონის ინტრაპეროტონიული ინექციის პირობებში



სურ 5. tail-flick-ის ლატენტიური პერიოდის ცვლილება ანალგინის, კეტოროლაკის და ქსეფოკამისა ინტრაპეროტონიული ინექციის და ნალოქსონის შეყვანის შემდეგ



სურ 6. ნალოქსონის წინასწარი შეყვანის შემდეგ ანალგინის კეტოროლაკის და ქსეფოკამის ინტრაპერიტონიული შეყვანით გამოწვეული tail-flick-ის ლატენტური პერიოდის ცვლილება



სურ 7. tail-flick-ის ლატენტური პერიოდის ცვლილება ნალოქსონის ინტრაპერიტონიული შეყვანის შემდეგ.



### 3.2. არა-ოპიოიდური ტოლერანტობა ახალგაზრდა და ზრდასრულ ვირთაგვებში

ბოლოდროინდელი მეცნიერული კვლევებით ნაჩვენებია, რომ ფართოდ გავრცელებული ანალგეტიკები, მეტამიზოლი და ლიზინ-აცეტილსალიცილატი ანტინოციცეფციას იწვევენ იმ სტრუქტურების ნეირონების გააქტივებით, რომლებიც ჩართულნი არიან ოპიოიდურ ანალგეზიაში პარ-ი, ნაკერის დიდი ბირთვი და რემ და მისი ახლომდებარე უბნები (Jones, 1996; Tortorici et al., 2003).

არა-ოპიოიდური, არა-სტეროიდული ანთების საწინააღმდეგო წამლების პირდაპირი აპლიკაცია ზურგის ტვინზე იწვევს ზურგის ტვინის ნოციცეპტური ნეირონების შეკავებას (Vanegas, Schaible, 2001), ხოლო ზემოთ ნახსენებ უბნებში მათი მიკროინექცია იწვევს ტკივილის მამოღებელი დადმავალი გზების აქტივაციას და ზურგის ტვინის ნოციცეპტური პასუხების ინჰიბირებას. (Vanegas, Tortorici, 2002). დიდ ინტერესს ბადებს ის ფაქტი, რომ მორფინის ანტაგონისტ ნალოქსონს შეუძლია ასასწ-ით გამოწვეული ანალგეზიის დაბლოკვა (Tortorici, Vanegas, 2000; Pernia-Andrade et al. 2004). ეს ფაქტი ადასტურებს იმ მოსაზრებას, რომ არა-ოპიოიდური ანალგეტიკები ააქტივებს ენდოგენურ ოპიოიდურ სისტემას, მეტამიზოლის და ლიზინ-აცეტილსალიცილატის სისტემური ინექციები იწვევენ tail-flick და hot-plate პასუხების ლატენტური პერიოდის მკვეთრ ზრდას და მათი განმეორებითი შეყვანა იწვევს ტოლერანტობის განვითარებას (Tortorici 2000, Tortorici et al., 2003).

ჩვენი მოსაზრებით, ტოლერანტობის განვითარების დინამიკა შეიძლება იყოს განსხვავებული სხვადასხვა ასაკში. ახალგაზრდა ცხოველებში ეს მოვლენა შეიძლება ვითარდებოდეს უფრო სწრაფად ვიდრე ზრდასრულებში, ამიტომ შევისწავლეთ ტოლერანტობის ეფექტის განვითარება დროში, ანალგინის, კეტოროლაკის და ქსეფოკამისთვის ახალგაზრდა და ზრდასრულ ვირთაგვებში

ცდებში გამოყენებულია 10-12 თვის თეთრი მამრი ვირთაგვები 200-250გ წონით, ზრდასრულები და 50-60გ წონით 1,5-2 თვის ახალგაზრდა .

სამივე გამოყენებული პრეპარატი არის არა-ოპიოიდური მედიკამენტი, მაგრამ სამი განსხვავებული ასასწ-ის ჯგუფის წარმომადგენელი. ეს პრეპარატები სპეციალურად შეირჩა სხვადასხვა ჯგუფიდან, რადგან გვინდოდა გვეჩვენებოდა თუ რამდენად შეიძლება განზოგადდეს ტოლერანტობის ეფექტი სხვადასხვა არაოპიოიდური წამლების მიმართ.

ექსპერიმენტის პირველ დღეს, ანალგინის, კეტოროლაკის, ქსეფოკამის ინტრაპერიტონიული ინექციის შედეგად ორივე ასაკობრივ ჯგუფში (ახალგაზრდა და ზრდასრული) მნიშვნელოვნად იზრდება ლატენტური პერიოდი ფიზიოლოგიური ხსნარით დამუშავებული საკონტროლო ჯგუფის ვირთაგვებთან შედარებით ( $p<0,001$ ) (სურ 8, 9, 10 ). ახალგაზრდა და ზრდასრული საკონტროლო ჯგუფის ცხოველები ავლენენ მსგავს ლატენტობას. პირველ დღეს ანტინოციცეფცია არის მაქსიმალური ორივე ასაკობრივ ჯგუფში – ანალგინისთვის ( $p<0,001$ ) ( სურ.8), კეტოროლაკისთვის ( $p<0,001$ ) ( სურ 9) და ქსეფოკამისთვის ( $p<0,001$ ), შესაბამისად (სურ 10), მაგრამ ექსპერიმენტის მეორე დღეს ანტინოციცეფცია რაოდენობრივად განსხვავებულია ახალგაზრდა და ზრდასრულ ვირთაგვებს შორის.

ახალგაზრდა ვირთაგვებში ინექციის შემდეგ tail-flick-ის ლატენტობა თითოეული წამლისთვის არის კონტროლის ეკვივალენტური უკვე ექსპერიმენტის მეორე დღეს და ბოლო მეხუთე დღეს ცხოველები ავლენენ მცირე ჰიპერალგეზიას ანუ ლატენტური პერიოდის მაჩვენებელი შემცირებულია საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით (სურ 8, 9, 10). ზრდასრული ვირთაგვების ჯგუფში ანტინოციცეფცია

მცირდება გრადუალურად, tail-flick-ის ლატენცობა არ არის მნიშვნელოვნად განსხვავებული საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით ანალგინისთვის მესამე, კეტოროლაკის და ქსეფოკამისთვის მეოთხე დღეს (სურ 7,8,10) ახალგაზრდა ვირთაგვებისგან განსხვავებით ზრდასრული ცხოველები ექსპერიმენტის ბოლოს არ ავლენენ ჰიპერალგეზიის ნიშნებს. ანტინოციცეფციის შემცირება ანუ ტოლერანტობის განვითარება მსგავსია ტოლერანტობის ეფექტისა, რომელიც ვითარდება მორფინის განმეორებითი შეყვანებით (Tortorici et al., 2003) და ამიტომ ამ ეფექტს ვუწოდებთ არა-ოპიოიდურ, ანალგინ-კეტოროლაკ და ქსეფოკამ-ტოლერანტობას შესაბამისად.

ოპიოიდური აგონისტის მორფინის მიმართ შესაძლო კროსტოლერანტობის დასადგენად ექსპერიმენტის ბოლო მეხუთე დღეს ასასწ-ის ინექციიდან ერთი საათის შემდეგ ორივე ასაკობრივი ჯგუფის ვირთაგვებში შეგვეყავს მორფინი. მხოლოდ ფიზიოლოგიური ხსნარით დამუშავებული ცხოველები პასუხობენ ანალგეზიით ( $p<0,001$ ), ანალგინ-, კეტოროლაკ- და ქსეფოკამ-ტოლერანტული ვირთაგვების ლატენცური პერიოდის მაჩვენებელი მორფინის ინექციის შემდეგ ორივე ასაკობრივ ჯგუფში რჩება თითქმის უცვლელი. ეს მიუთითებს ორივე ასაკობრივ ჯგუფში განვითარებულ კროსტოლერანტობაზე მორფინის მიმართ (8, 9, 10).

ცხოველების ორი ჯგუფი, (ახალგაზრდა და ზრდასრული) მას შემდეგ რაც მათ წინასწარ შევუყვანეთ ნალოქსონი, ანალგინის (სურ 11 ა,ბ), კეტოროლაკის (სურ 12 ა,ბ) და ქსეფოკამი (სურ 13 ა,ბ) ინექციის შედეგად არ ავლენენ ანტინოციცეფციას, ანუ ოპიოიდური ანტაგონისტი ნალოქსონი ბლოკავს ასასწ -ის ანალგეზიურ მოქმედებას როგორც tail-flick, ისე hot plate ტესტებში.

ორივე ასაკობრივ ჯგუფში შევისწავლეთ, ავლენენ თუ არა კროს-ტოლერანტობას ასასწ -ის მიმართ მორფინ- ტოლერანტული ვირთაგვები. ხუთი უწყვეტი დღის განმავლობაში, როგორც ახალგაზრდა ისე ზრდასრულ ვირთაგვებს გამოვუმუშავეთ ტოლერანტობა მორფინის მიმართ. უნდა აღინიშნოს განსხვავება მორფინის ინექციის შედეგად განვითარებულ ანტინოციცეფციის ხარისხში ამ ორ ასაკობრივ ჯგუფს შორის. ექსპერიმენტის პირველ და მეორე დღეს, ზრდასრულ ცხოველებში ანალგეზიის მაჩვენებელი უფრო დიდია ვიდრე ახალგაზრდა ვირთაგვებში (სურ 14,15,16); მაგ კეტოროლაკის და ქსეფოკამის სერიებში ზრდასრულ და ახალგაზრდა ვირთაგვების ლატენცურ პერიოდს შორის განსხვავება საკმაოდ დიდია ( $p<0,001$ ) (სურ 15,16), ხოლო ანალგინის სერიაში განსხვავება უფრო მცირეა ( $p<0,05$ ) (სურ.14) და რაც ყველაზე მნიშვნელოვანია, ორივე ასაკობრივი ჯგუფის მორფინ- ტოლერანტული ვირთაგვები ავლენენ კროსტოლერანტობას ანალგინის, (სურ14 ა,ბ), კეტოროლაკის (სურ 15 ა,ბ), და ქსეფოკამის (სურ16 ა,ბ) მიმართ, როგორც tail-flick, ისე hot plate ტესტებში.

კვლევაში აჩვენა,რომ არა-ოპიოიდური ანალგეტიკების (ანალგინი კეტოროლაკი და ქსეფოკამი ) ინექციები ორივე ჯგუფის, ახალგაზრდა და ზრდასრულ, ცხოველებში იწვევენ ანტინოციცეფციას. ეს შედეგი სრულ თანხვედრაშია ადრინდელ მონაცემებთან, როდესაც ხდება მეტამიზოლის და ლიზინ აცატილ-სალიცილატის სისტემური შეყვანა თუ მიკროინექცია ცენტრალურ რუხ ნივთიერებაში (Tortorici and Vanegas, 2000; Vanegas and Tortorici, 2002). ძალიან მნიშვნელოვანია ჩვენი კვლევებით ნაჩვენები შედეგები, რომ არა-ოპიოიდური წამლების განმეორებითი შეყვანა ოპიოიდების მსგავსად იწვევს ანტინოციცეფციის დაქვეითებას (Tortorici et al, 2004; Pernia-Andrade et al., 2004). ახალგაზრდა და ზრდასრული ვირთაგვების შედარება გვაძლევს იმის თქმის საშუალებას, რომ ახალგაზრდა ინდივიდები არ არიან უფრო მეტად სენსიტიურები, ვიდრე ზრდასრულები, რადგან ორივე ჯგუფში ვითარდება მსგავსი ანალგეზია. მაგრამ

ახალგაზრდა ინდივიდებში ტოლერანტობა ვითარდება უფრო სწრაფად, რადგან მათი ნერვული სისტემა ჯერ კიდევ განვითარების ფაზაშია.

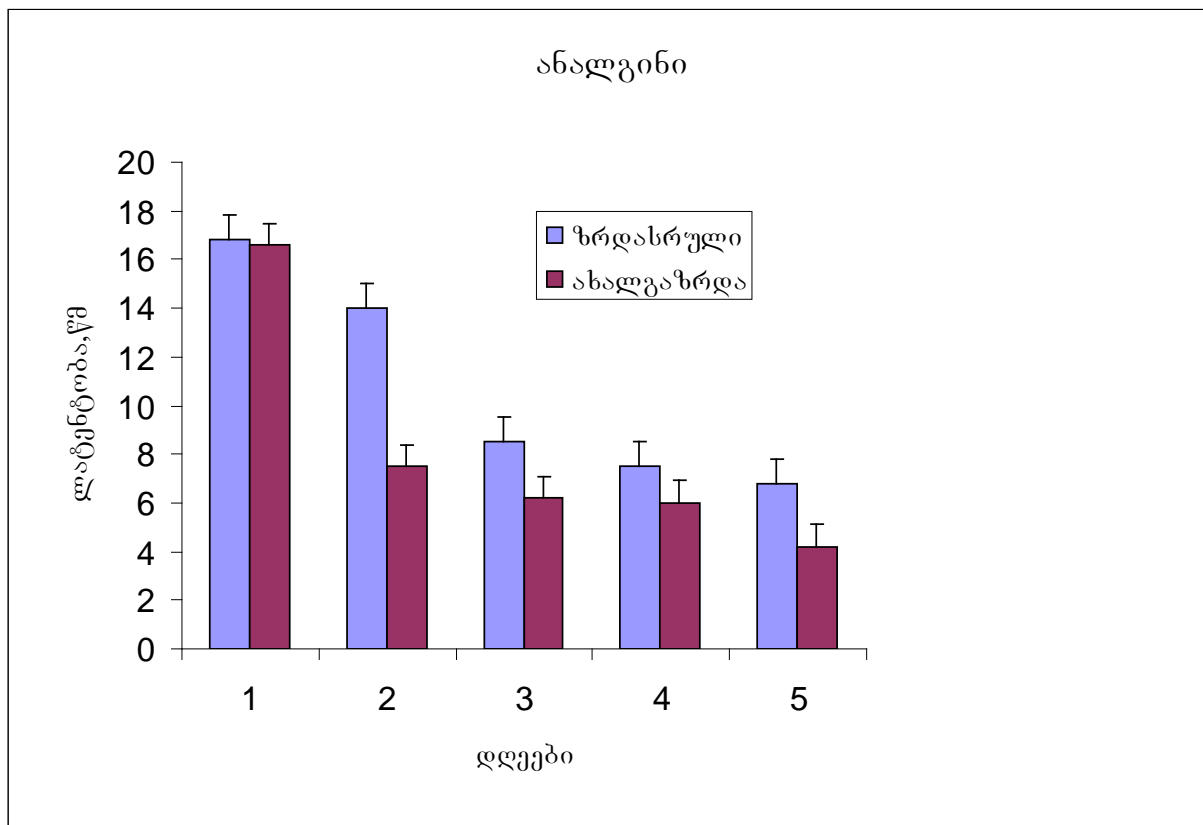
წარმოდგენილი მონაცემები ადასტურებს ანალგინი, კეტოროლაკი და ქსეფოკამით გამოწვეულ ტოლერანტობასა და ენდოგენურ ოპიოიდურ სისტემას შორის კავშირს. ოპიოიდური ანტაგონისტი ნალოქსონი ბლოკავს ასასწ –ის მოქმედებას ორივე ასაკობრივ ჯგუფში. უფრო მეტიც როგორც ახალგაზრდა ისე ზრდასრული მორფინ-ტოლერანტიული ვირთაგვები ავლენენ კროს-ტოლერანტობას ანალგინის, კეტოროლაკის და ქსეფოკამის მიმართ. ამ ფაქტებზე დაყრდნობით ჩვენ ვვარაუდობთ, რომ ასასწ –ის განმეორებითი შეყვანებით გამოწვეულ ტოლერანტობის განვითარებაში ჩართულია ენდოგენური ოპიოიდური მექანიზმები.

ეს მონაცემები აგრეთვე ადასტურებს სხვა მკვლევარების შედეგებს, რომ ენდოგენური ოპიოიდები ჩართულნი არიან მორფინის და მეტამიზოლის (დიპირონის) კომბინაციური შეყვანით გამოწვეულ ანალგეზიის გაძლიერებაში tail-flick რეფლექსის მოდელურ ცდებში, ვირთაგვებში (Hernandez-Delgadillo et al. 2006). ექსპერიმენტებში გამოყენებული ანალგინის კეტოროლაკის და ქსეფოკამის ანალგეზიური დოზა კლინიკასთან მიახლოებულია, ეს არის ადამიანისთვის მაქსიმალური დღიური დოზის ეკვივალენტური დოზა და გამოანგარიშებულია ვირთგვის სხეულის წონის მიხედვით (Pong et al., 1985). წარმოდგენილი შედეგები სხვა ადრინდელ შედეგებთან ერთად ძალიან მნიშვნელოვანია მედიცინისთვის სისტემურად შეყვანილ ასასწ-ებსა ენდოგენურ ოპიოიდებს შორის კავშირს შეიძლება ჰქონდეს არასასურველი კლინიკური შედეგები, ტოლერანტობის განვითარება, withdrawal-ის სინდრომის რისკთან ერთად (Tortorici et al, 2004; Pernia-Andrade et al., 2004).

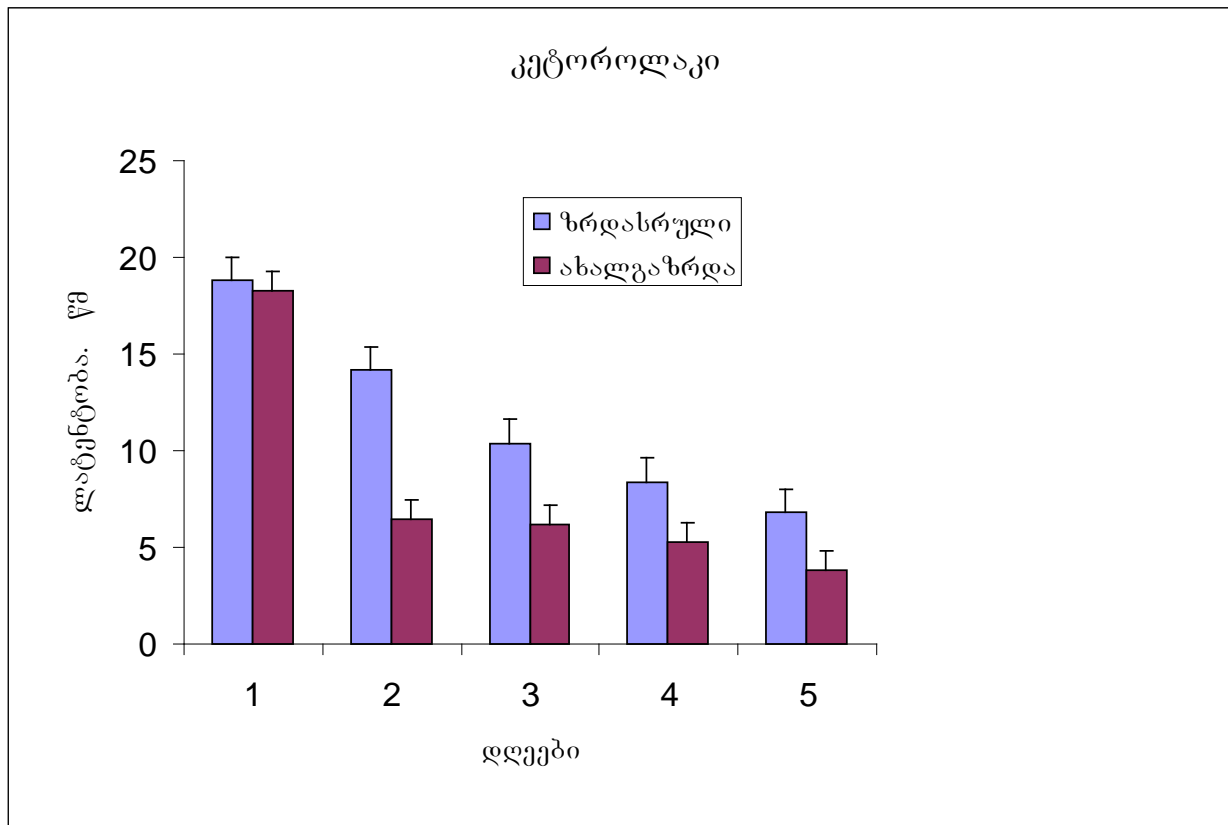
ცნობილია, რომ დიფლუნიზალის (სალიცილის დერივატი) სისტემური შეყვანა ვირთაგვებში, ხოლო იბუპროფენის, კარგად ცნობილი და ფართოდ გავრცელებული ასასწ, ადამიანებში იწვევს ფარმაკოდინამიკურ ტოლერანტობას (Walker 1995). ჩვენი ადრინდელი (Tsiklauri and Tsagareli, 2005; Tsiklauri et al., 2005) და ახალი მონაცემებითაც ნაჩვენებია ასასწ-ის შესაძლო ინტერაქტივობა ენდოგენურ ოპიოიდებთან, მაგალითად ცენტრალურ რუს ნივთიერებაში ოპიოიდური მექანიზმების გააქტივება, რაც თავის მხრივ ჩართავს დამავალ გზებს როსტრალურ ვენტრო-მედიალურ მედულაში და ზურგის ტვინის დორსალურ რქებში. (Hernandez-Delgadillio and Cruz, 2006; Pernia-Andrade et al., 2004; Tortorici et al., 2003; Vanegas and Tortorici, 2002).

ერთ-ერთი მექანიზმი შეიძლება იყოს ასასწ-ების და ოპიოიდების ინტერაქტივობა, კერძოდ ციკლოქსიგენაზების ბლოკირება რის შედეგადაც გამონთავისუფლდება არაქიდონის მუავა და 12-ლიპოოქსიგენაზას გზებზე მოქმედების გზით ზრდის კალიუმის არხების განვლადობას, შედეგად იზრდება გაემერგული ნეირონების ჰიპერპოლარიზაცია და გაემ-ს გამონთავისუფლება და განშეკავდება სამიზნე ნეირონები პერიაქუადაქტალში რაც იწვევს დაღმავალი ანტინიციციკლური მექანიზმების გააქტივებას.

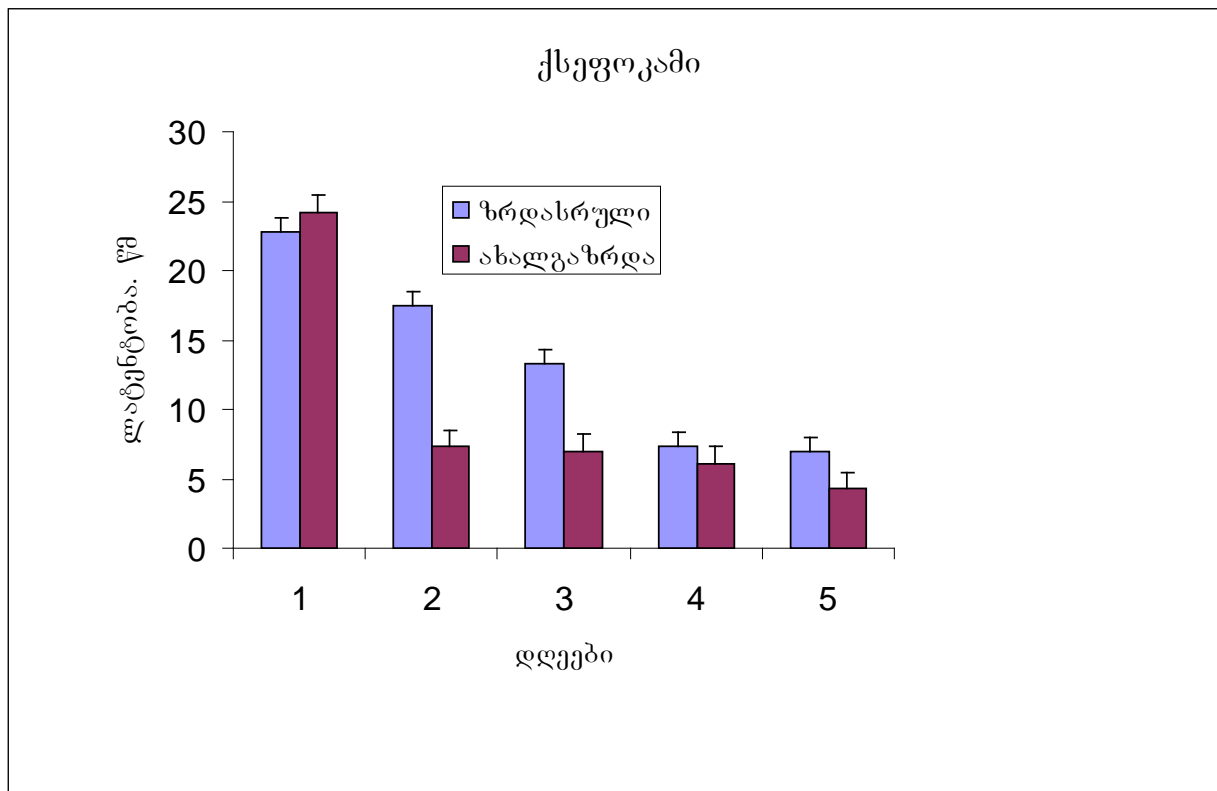
ანალგინის კეტოროლაკის და ქსეფოკამის ინტრაპერიტონული ინექცია კლინიკასთან მიახლოებული დოზებით ახალგაზრდა და ზრდასრულ ვირთაგვებში იწვევს ანტინიციციფციას, განმეორებით შეყვანას მიყვავართ ამ წამლების მიმართ ტოლერანტობის და მორფინის მიმართ კროს-ტოლერანტობის განვითარებამდე. ახალგაზრდა ინდივიდებში ეს მოვლენა ვითარდება უფრო სწრაფად ვიდრე ზრდასრულებში.



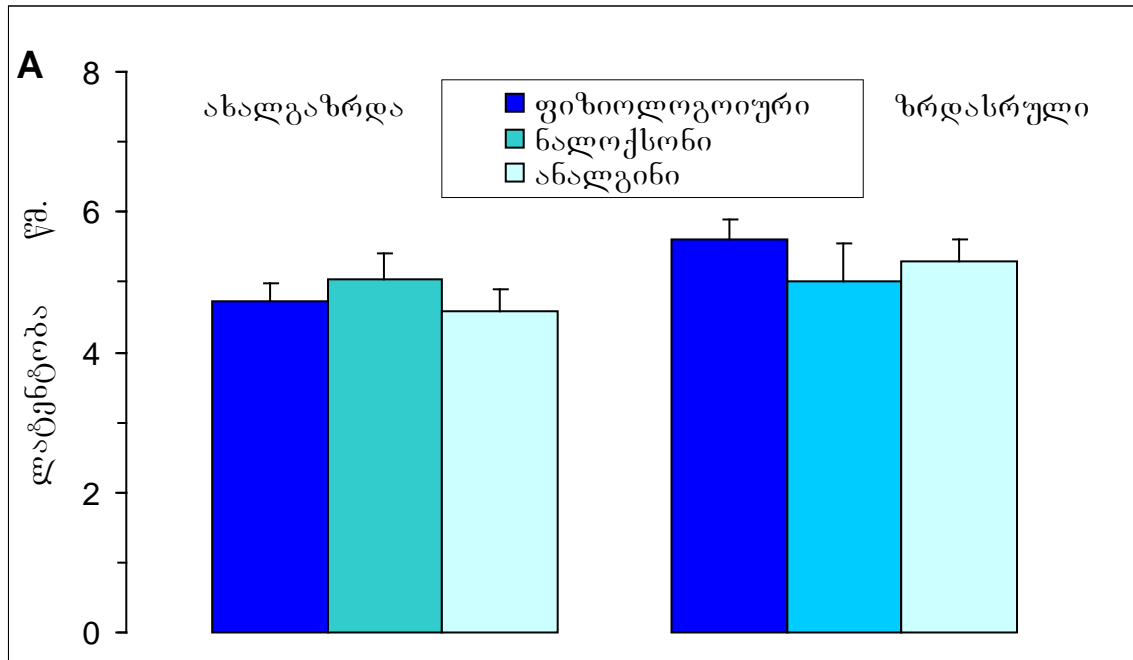
სურ. 8 ზრდასრულ და ახალგაზრდა ვირთაგებებში tail-flick-ის ლატენცური პერიოდის ცვლილება ანაღვინის განმეორებითი ინექციების პირობებში.



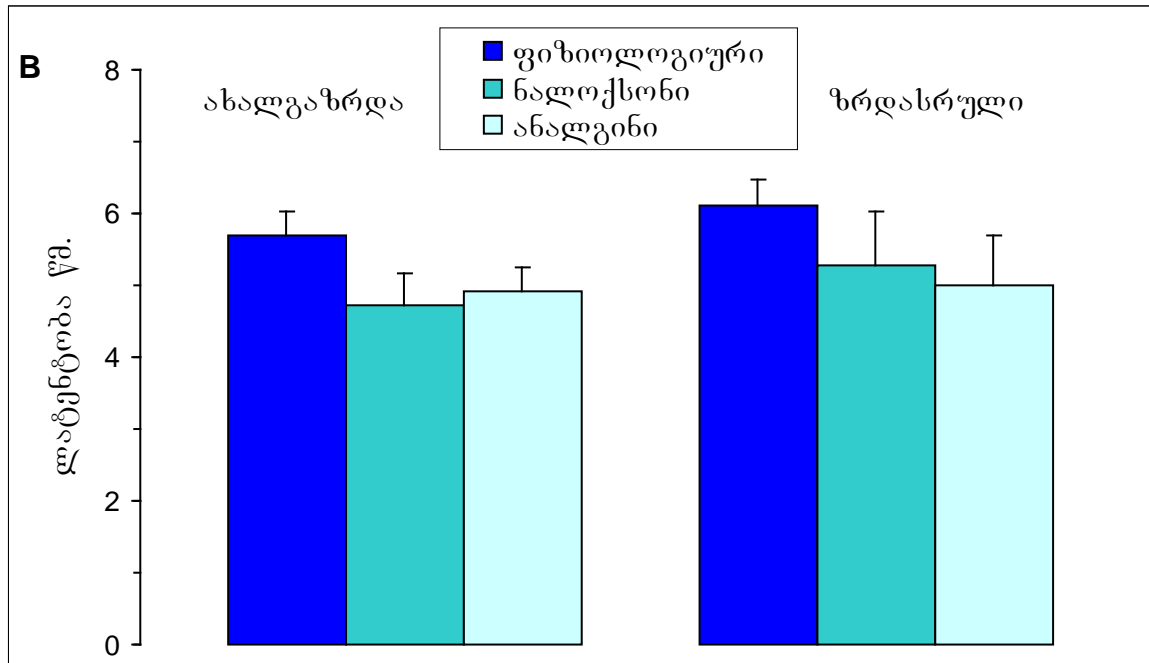
სურ. 9 ზრდასრულ და ახალგაზრდა ვირთაგვებში tail-flick-ის ლატენცური პერიოდის ცვლილება კეტოროლაკის განმეორებითი ინექციების პირობებში.



სურ. 10 ზრდასრულ და ახალგაზრდა ვირთაგეებში tail-flick-ის ლატენცური პერიოდის ცვლილება ქსეფოკამის განმეორებითი ინექციების პირობებში.

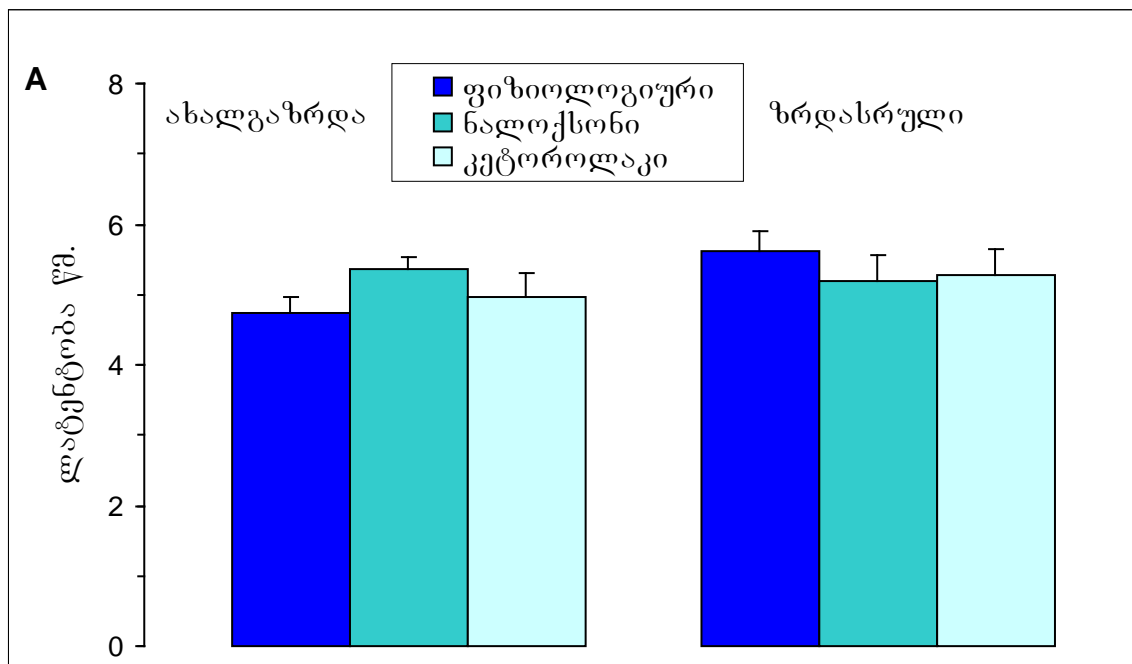


სურ. 11 (A) ანალგინის ინექციით გამოწვეული tail-flick-ის ლატენცური პერიოდის ცვლილება ახალგაზრდა და ზრდასრულ ვირთაგვებში ნალოქსონის წინასწარი შეყვანის პირობებში.

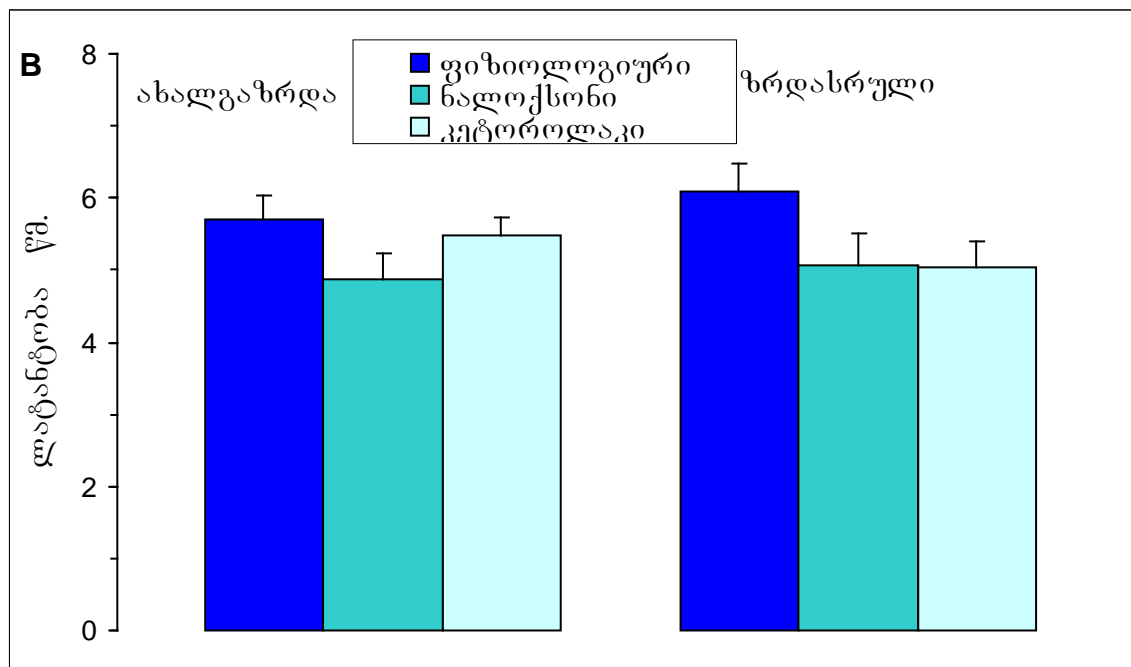


სურ. 11 (B) ანალგინის ინექციით გამოწვეული hot plate-ის ლატენცური პერიოდის ცვლილება ახალგაზრდა და ზრდასრულ ვირთაგვებში ნალოქსონის წინასწარი შეყვანის პირობებში.

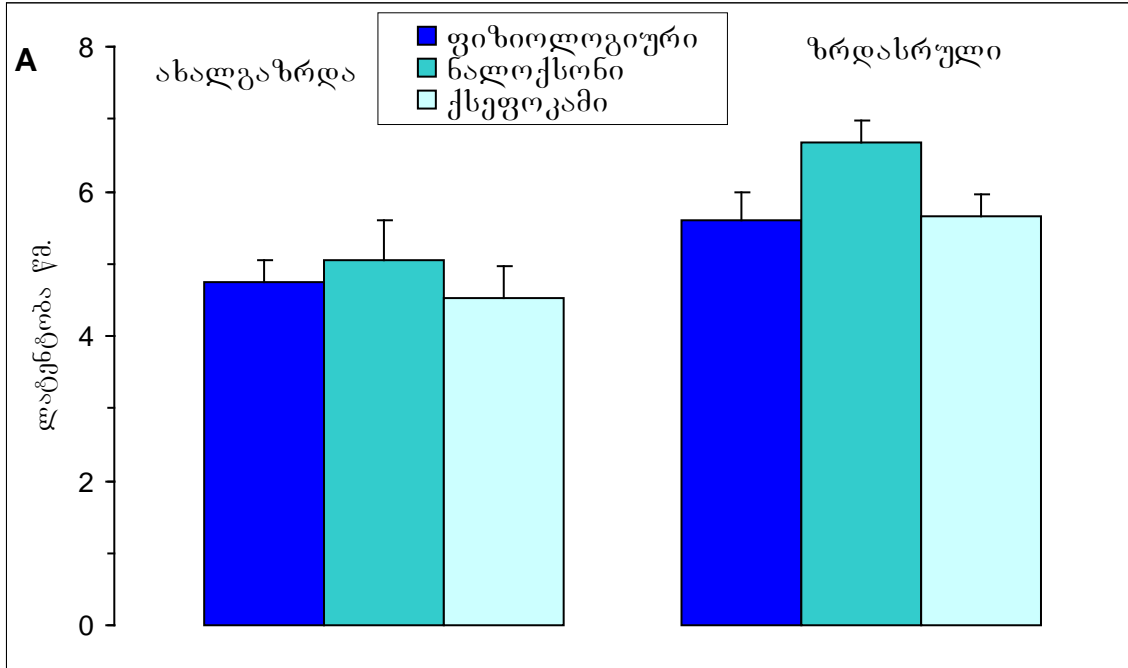




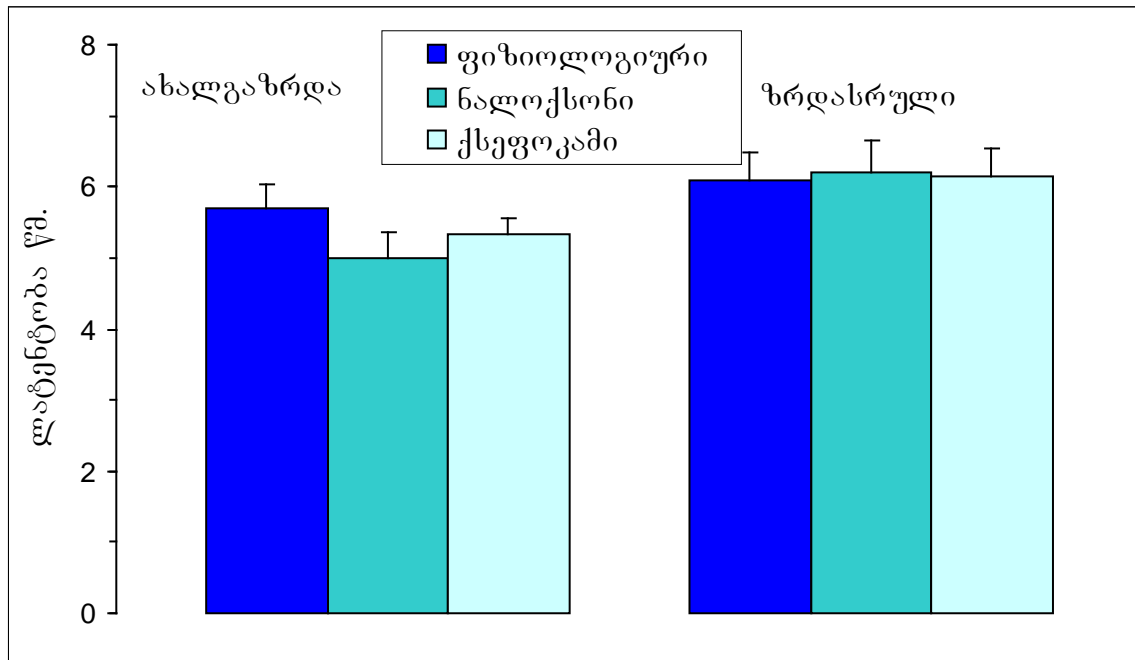
სურ. 12 (A) კეტოროლაკის ინექციით გამოწვეული tail-flick-ის ლატენცური პერიოდის ცვლილება ახალგაზრდა და ზრდასრულ ვირთაგვებში ნალოქსონის წინასწარი შეყვანის პირობებში.



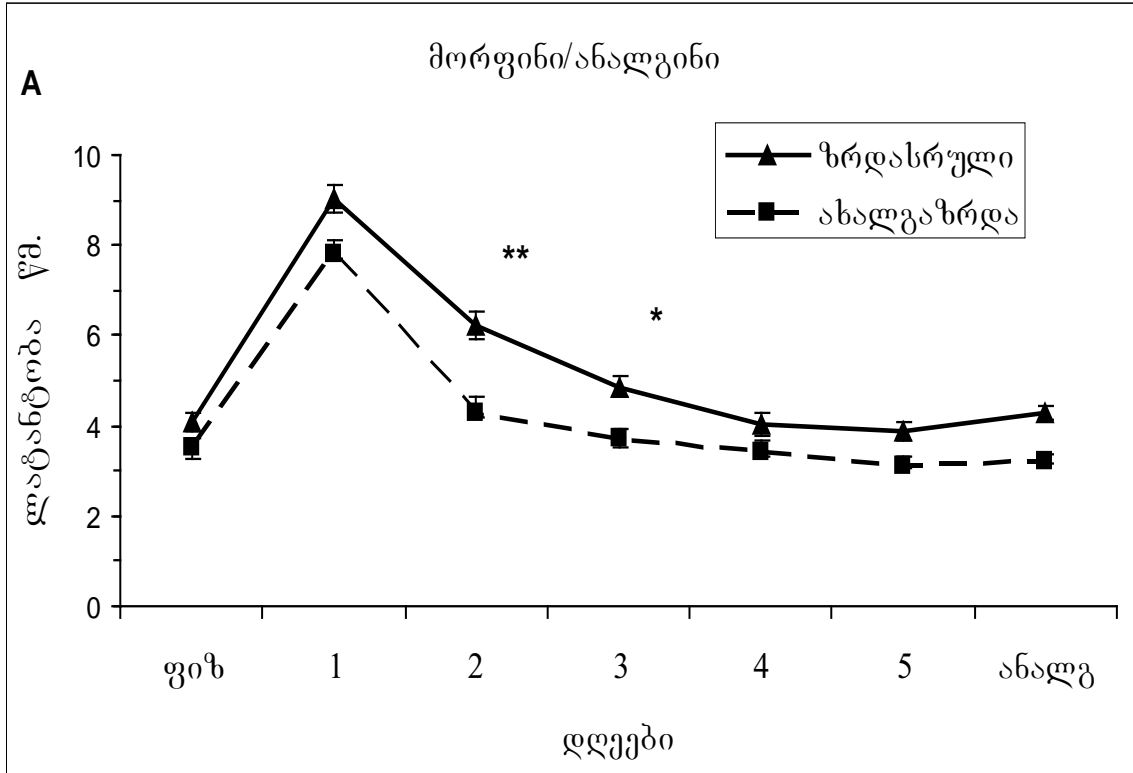
სურ. 12 (B) კეტოროლაკის ინექციით გამოწვეული hot plate-ის ლატენცური პერიოდის ცვლილება ასალგაზრდა და ზრდასრულ ვირთაგვებში ნალოქსონის წინასწარი შეყვანის პირობებში



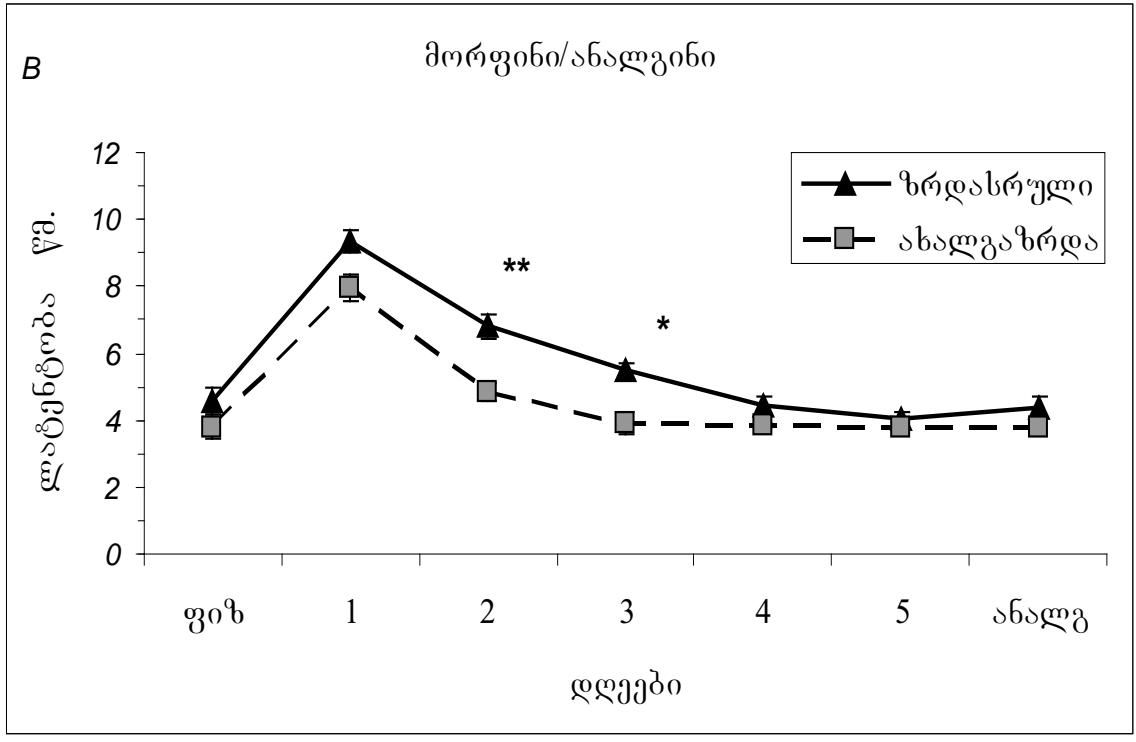
სურ. 13 (A) ქსეფოკამის ინექციით გამოწვეული tail-flick-ის ლატენცური პერიოდის ცვლილება ახალგაზრდა და ზრდასრულ ვირთაგვებში ნალოქსონის წინასწარი შეყვანის პირობებში



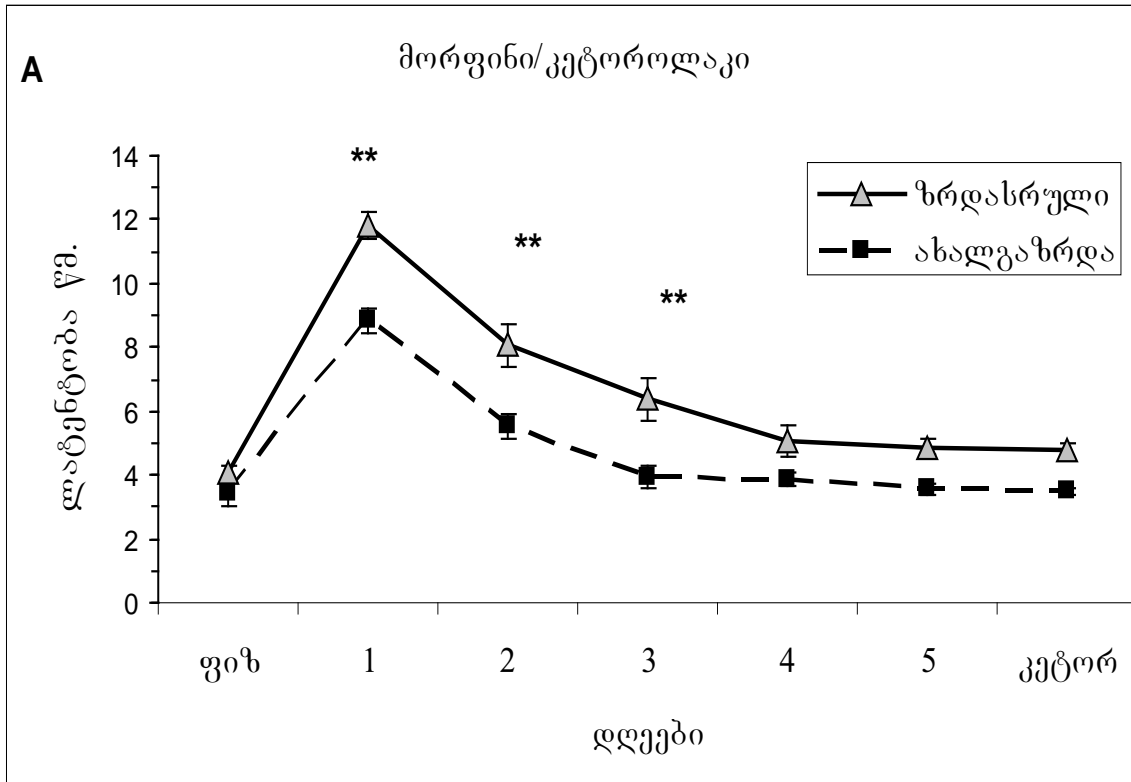
სურ. 13 (B) ქსეფოკამის ინექციით გამოწვეული hot plate-ის ლატენცური პერიოდის ცვლილება ახალგაზრდა და ზრდასრულ ვირთაგვებში ნალოქსონის წინასწარი შეყვანის პირობებში.



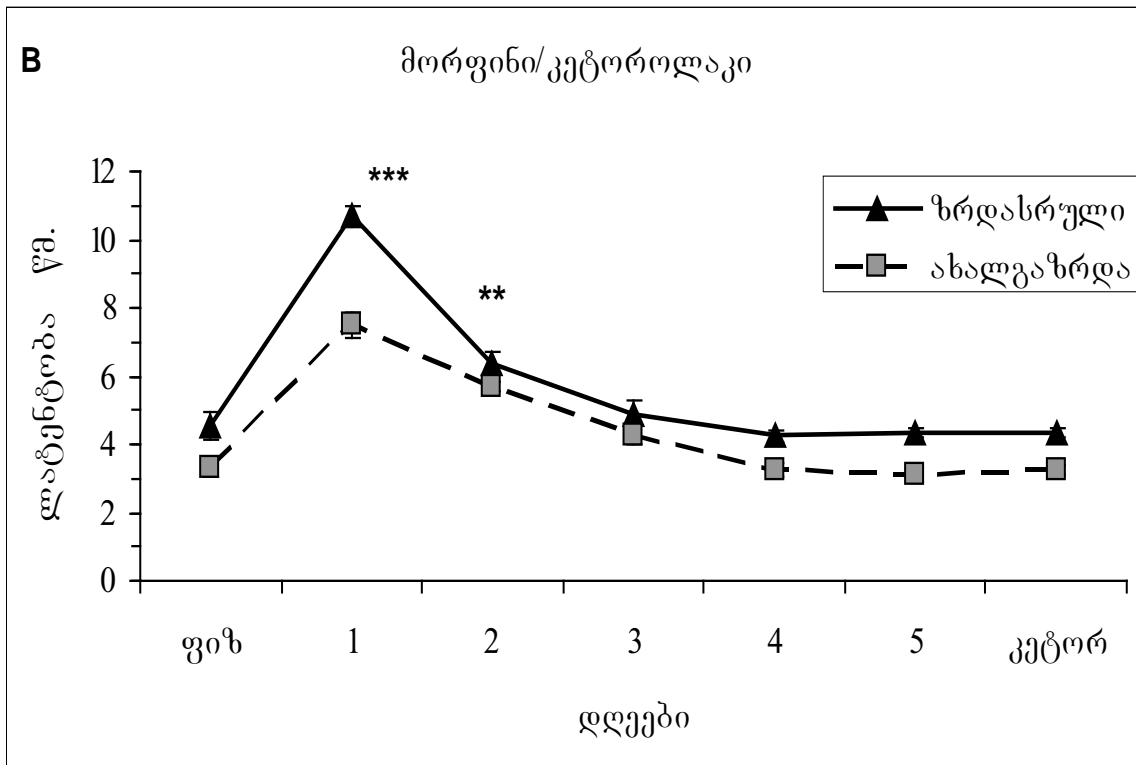
სურ. 14 (A) მორფინ-ტოლერანტულ ვირთაგვებში tail-flick-ის ლატენცური პერიოდის ცვლილება ანალგინის ინექციის შემდეგ



სურ. 14 (B) მორფინ-ტოლერანტულ ვირთაგვებში hot plate-ის ლატენტური პერიოდის ცვლილება ანალგინის ინექციის შემდეგ

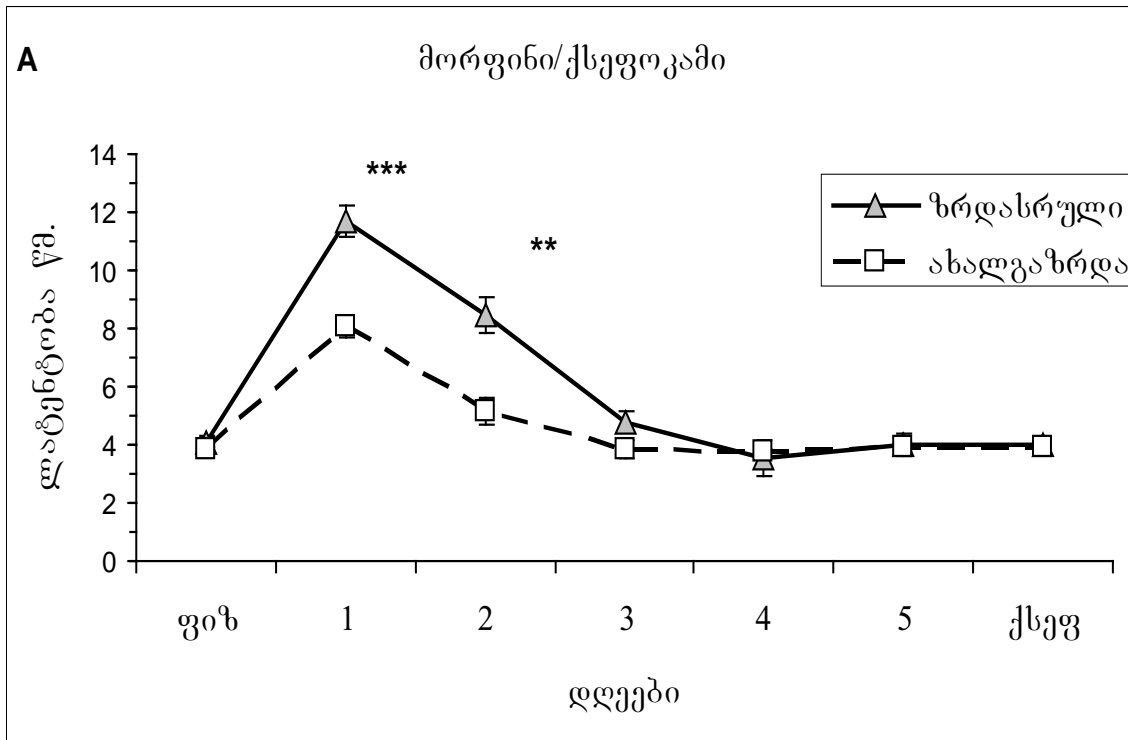


სურ. 15 (A) მორფინ-ტოლერანტულ ვირთაგვებში tail-flick-ის ლატენცური პერიოდის ცვლილება კეტოროლაკის ინექციის შემდეგ.

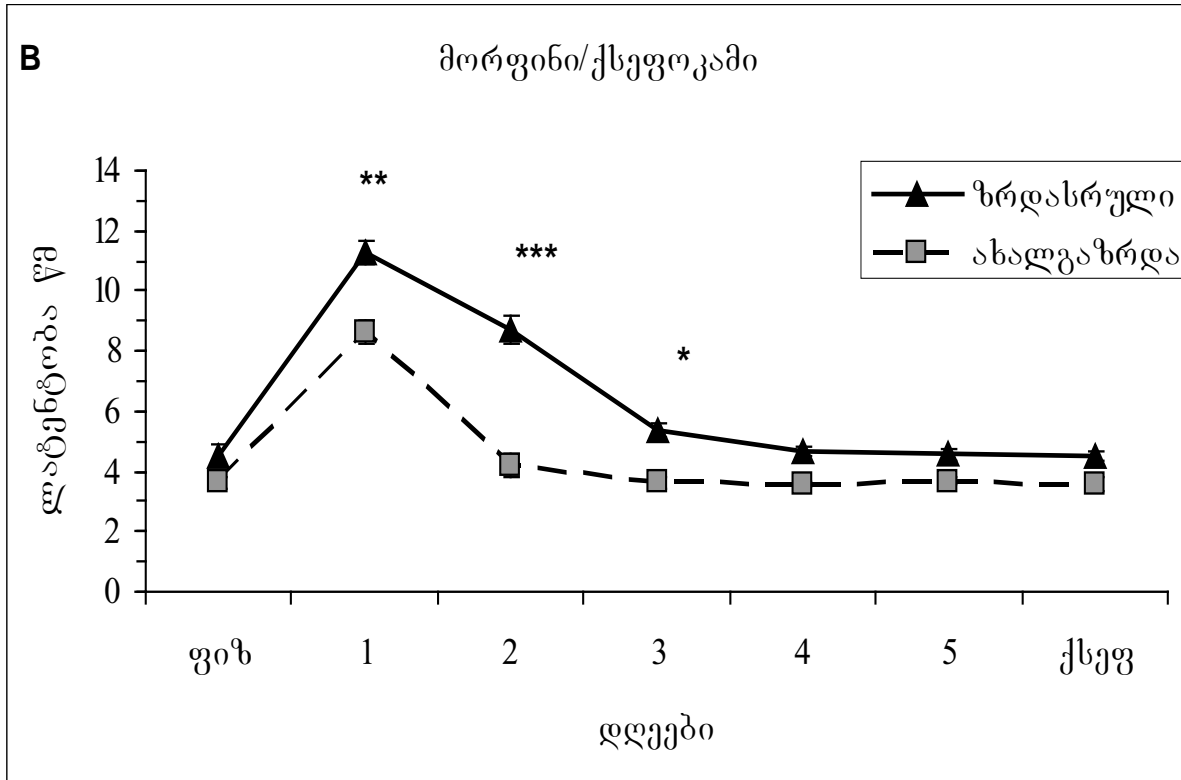


სურ. 15 (B) მორფინ-ტოლერანტულ ვირთაგვებში hot-plate-ის ლატენტური პერიოდის ცვლილება კეტოროლაკის ინექციის შემდეგ.





სურ. 16(A) მორფინ-ტოლერანტულ ვირთაგვებში tail-flick-ის ლატენცური პერიოდის ცვლილება ქსეფოკამის ინექციის შემდეგ



სურ. 16(B) მორფინ-ტოლერანტულ ვირთაგვებში hot-plate-ის ლატენტური პერიოდის ცვლილება ქსეფოკამის ინექციის შემდეგ.

### 3. 3 ამიგდალას ცენტრალურ ბირთვში ასასწ-ების განმეორებითი უნი- და ბილატერალური მიკროინექციებით გამოწვეული ტოლერანტობა.

ტკივილის განცდა არის უარყოფითი ემოცია. უკასკნელ წლებში ემოცია განიხილება არა როგორც ტკივილის პარალელური, არამედ როგორც ტკივილის მოდულაციაში მონაწილე პროცესი (Davis and Whalen 2001; LeDoux 2000; Zald 2003). ტკივილის ემოციური შეგრძნების მოდულატორს წარმოადგენს ამიგდალა ანუ ნუშისებრი კომპლექსი, იგი ფართო შესავლებს ღებულობს ჰიპოკამპიდან და ნეოკორტექსიდან და თავის მხრივ წარმოადგენს პარ-ის აფერენტების ძირითად წყაროს (Aggleton 1996), ბაზოლატერალურ ამიგდალაში ოპიოიდების აგონისტების მიკროინექციით გამოწვეული ანალგეზია იბლოკება ცენტრალურ რუს ნივთიერებაში ლიდოკაინით განპირობებული ინაქტივაციით ან ოპიოიდური ანტაგონისტების მიკროინექციით (Helmstetter et.al.1998; Pavlovic at.al.1996; Rivzi at al 1991). ამიგდალას ცენტრალური ბირთვი ნოციცეპტურ შესავლებს იღებს როგორც პირდაპირ ზურგის ტვინიდან, ისე არაპირდაპირ, ტვინის ხიდის პარაბრაქიალური ბირთვების გავლით ზურგის ტვინის დორსალური რქებიდან (Gauriau, Bernard 2002; Gauriau, Bernard 2004). ზოგიერთი ავტორი ამიგდალას ცენტრალურ ბირთვს ტკივილის მოდულატორული წრეების ინტეგრალურ კომპონენტად მიიჩნევს. ეს ბირთვი მნიშვნელოვანია ნოციცეპტური რეფლექსების მორფინის სისტემური შეყვანით გამოწვეულ სუპრესიაში, (Manning and Mayer 1995).

მორფინის სისტემური შეყვანა თრგუნავს ამიგდალას ცენტრალური ბირთვის აქტიურობას მტკივნეული გაღიზიანების საპასუხოდ (Huang et al. 1993), ადამიანებში ამიგდალას ნეირონული აქტიურობის შესწავლამაც აჩვენა მისი ნეირონების გააქტივება მტკივნეული სტიმულაციის საპასუხოდ (Zubieta et al, 2001). ამიგდალას ცენტრალურ ბირთვში აღმოჩენილია დიდი რაოდენობით ოპიოიდური რეცეპტორები და ენდოგენური ოპიოიდები, დინორფინი და ენკეფალინი.

ჩვენი კვლევის მიზანს წარმოადგენდა დაგვედგინა არაოპიოიდური ანალგეტიკების, ანალგინის, კეტოროლაკისა და ქსეფოკამის, მიკროინექცია ამიგდალას ცენტრალურ ბირთვში იწვევს თუ არა ანალგეზიას და განმეორებითი მიკროინექციებისას ვითარდება თუ არა ტოლერანტობა და კროს-ტოლერანტობა მორფინის მიმართ ანუ განსაზღვრა იმისა თუ რამდენად არის ჩართული ამიგდალას ცენტრალური ბირთვი ენდოგენური ოპიოიდური სისტემით რეგულირებად ტკივილის დადამავალ მოდულაციაში.

პარ-ი და რემ წარმოადგენს ოპიოიდური ანალგეტიკების მოქმედების ცენტრალურ სუბსტრატს. ენდოგენური ოპიოიდური პეპტიდები განთავსებულნი არიან ნეირონის სომაში ან ტერმინალურ დაბოლოებებში ამ ნეირონული ბადის სხვადასხვა კომპონენტებში. ეს წრეები ასრულებს დიდ როლს ოპიოიდურ ანალგეზიასა და ოპიოიდურ დამოკიდებულებაში (Fields at.al.2006). ნაჩვენებია, რომ არა-ოპიოიდური ანალგეტიკების, მეტამიზოლის და ლიზინ- აცეტილსალიცილატის მიკროინექციები ტვინის ზოგიერთ უბანში, განსაკუთრებით პარ-ში და რემ-ში, იწვევს ანტიინციცეფციას ტოლერანტობის ეფექტთან ერთად. (Jones 1996 ;Pernia-andrade at. al. 2004; Tortorici at. al. 2000; Tortorici at.al 2004). ჩვენი წინა კვლევებითაც ნაჩვენებია ანალგინის, კეტოროლაკის და ქსეფოკამის განმეორებითი ინტრაპერიტინიული ინექციების შედეგად განვითარებული ტოლერანტობის ეფექტი (Tsagareli at.al.2004; Tsiklauri at al. 2006; Tsiklauri at. al. 2006). ამ კვლევების ერთად აღებული შედეგები მიუთითებს, რომ არა-სტეროიდული, ანთების საწინააღმდეგო წამლების მოქმედების

შედგად ტკივილის კონტროლის დადამავალი გზების გააქტივება უნდა ხდებოდეს ენდოგენური ოპიოიდურული მექანიზმების ჩართვით.

კვლევის ამ ნაწილში ვეცადეთ გაგვეჩვენოთ ანალგინის, კეტოროლაკის და ქსეფოკამის მიკროინექციები ამიგდალას ცენტრალურ ბირთვში იწვევენ თუ არა ტოლერანტობას ვირთაგვებში და როგორ არის ის ჩართული ტკივილის მაკონტროლებელ სისტემაში.

ჩატარებულმა ექსპერიმენტებმა უჩვენეს, რომ აცბ-ში არაოპიოიდური, არასტეროიდული ანთების საწინააღმდეგო წამლების (ასასწ) მიკროინექცია, უნილატერალურად (მარცხენა მხარეს) იწვევს მკვეთრად გამოსატულ ანტინოციცეფციას, როგორც tail flick, ისე hot plate ტესტში, სამივე პრეპარატისთვის საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით (სურ. 16 ა და 17ა), ანალგინისთვის ( $p < 0.001$ ), კეტოროლაკისთვის ( $p < 0.001$ ) და ქსეფოკამისთვის ( $p < 0.001$ ), მაგრამ შემდგომი ოთხი დღის განმავლობაში აღნიშნული წამლების განმეორებითი მიკროინექციებისას აღინიშნება ანტინოციცეფციის გრადუალური დაქვეითება ისე, რომ მეხუთე დღეს ლატენტური პერიოდი უტოლდება ფიზიოლოგიური ხსნარით დამუშავებული ცხოველების ლატენტური პერიოდის მაჩვენებელს. ეს მოვლენა მსგავსია პარ-ში მორფინის განმეორებითი მიკროინექციების შედეგად განვითარებული ტოლერანტობის ეფექტისა (M. Morgan et.al. 2005; V.Tortorici et.al. 2003), და მას არა-ოპიოიდურ ტოლერანტობა ეწოდება. ექსპერიმენტის ბოლო მეხუთე დღეს საკონტროლო და ექსპერიმენტული ჯგუფის ცხოველები იმავე უბანში მიკროინექცირებულნი არიან მორფინის ჰიდროქლორიდით და მხოლოდ ფიზიოლოგიური ხსნარით დამუშავებული ვირთაგვები პასუხობენ ანტინოციცეფციით ( $p < 0.001$ ). არა-ოპიოიდურ ტოლერანტული ცხოველების ლატენტური პერიოდის მაჩვენებელი მორფინის მიკროინექციის შემდეგ არ იცვლება, ანუ აჩვენებენ კროს-ტოლერანტობას მორფინის მიმართ (სურ16ა და17ა).

ამიგდალას ცენტრალურ ბირთვში ბილატერალური მიკროინექციები აგრეთვე ზრდის ანალგეზიას, ექსპერიმენტის პირველ დღეს, ანალგინისთვის ( $p < 0.001$ ), კეტოროლაკისთვის ( $p < 0.001$ ) და ქსეფოკამისთვის ( $p < 0.001$ ) ორივე ტესტში (სურ16ბ და17ბ). თუმცა მეორე დღეს, განმეორებითი მიკროინექციის შემდეგ, ლატენტური პერიოდის მაჩვენებელი, ისევე როგორც უნილატერალური მიკროინექციებისას, იწვევს შემცირებას და მეხუთე დღეს ანტინოციცეფციის ხარისხი მსგავსია საკონტროლო ჯგუფის ვირთაგვების ლატენტური პერიოდისა.

განსხვავება უნილატერალურ და ბილატერალურ მიკროინექციებს შორის თვალსაჩინოა ექსპერიმენტის პირველ დღეს, ლატენტური პერიოდი უფრო დიდია ბილატერალური მიკროინექციების დროს (სურ 16ა და 16ბ; 17ა და 17ბ). ამიტომ შეგვიძლია დავასკვნათ, რომ როცა ამიგდალას ცენტრალური ბირთვის ორივე მხარე (მარჯვენა და მარცხენა) ჩართულია ერთი ამოცანის გადაწყვეტაში, პასუხების მაგნიტუდა უფრო დიდია, ვიდრე მაშინ, როცა ისინი მოქმედებენ ცალ-ცალკე. ასასწ-ის ბილატერალური მიკროინექციების შემდეგაც ვითარდება კროს-ტოლერანტობა მორფინის მიმართ.(16ბ; 17ბ)

ჩატარებულმა ექსპერიმენტებმა აჩვენა, რომ ამიგდალას ცენტრალურ ბირთვში ანალგინის, კეტოროლაკის და ქსეფოკამის მიკროინექციები იწვევენ ანტინოციცეფციას ფხიზელ ვირთაგვებში. ეს კიდევ ერთხელ ადასტურებს ჩვენი ადრინდელი კვლევების მონაცემებს (Tsiklauri et.al. 2006) როცა ინტრაპერიტონიულად შეგვყავს ასასწ და სხვა ავტორების მონაცემებს (Pernia-andriade 2000; Tortorici 2004 ) როცა ცენტრალურ რუს ნივთირებაში კეთდება მიკროინექციები. ძალიან მნიშვნელოვანია, რომ როგორც ჩვენი, ისე კვლევების მონაცემებით ნაჩვენებია, რომ ამიგდალას ცენტრალურ ბირთვში ასასწ-ის განმეორებითი მიკროინექციები იწვევენ

ანალგეზიის დაქვეითებას, რაც ძალიან გვაგონებს ოპიოიდების განმეორებითი შეყვანების შედეგად განვითარებულ ეფექტს.

დიდ გაოცებას იწვევს ოპიოიდურგული მექანიზმების ჩართულობა ასასწ-ით გამოწვეულ ტოლერანტობაში, რადგან ტრადიციულად ითვლება რომ ოპიოიდური და არა-ოპიოიდური წამლების უჯრედული და მოლეკულური აქტივობა არის განსხვავებული. საინტერესოა, ოპიოიდების მსგავსად ასასწ-ის შეყვანებით გამოწვეული ტოლერანტობის ეფექტი, რაც გამოიხატება ანტინოციცეპტური ეფექტის პროგრესულ დაქვეითებაში. და უფრო მეტიც, ასასწ-ტოლერანტული ვირთაგვები კროს-ტოლერანტულები არიან მორფინის მიმართ (Tsagareli et.al.2005;Tsiklauri et. al. 2006; Pernia-andriade 2000, Tortorici 2004),

ჩვენი ექსპერიმენტების შედეგად ამიგდალას ცენტრალურ ბირთვში განვითარებული ტოლერანტობა მიუთითებს რომ ეს ეფექტი რეალიზებული უნდა იყოს პარ-იდან გამომავალი ტკივილის კონტროლის დადამავალი გზების გააქტივებით, რომლების ეშვებიან ზურგს ტვინის დორსალურ რქების დონეზე და მიუთითებს, რომ ამიგდალას ცენტრალური ბირთვი ჩართული უნდა იყოს ტკივილის კონტროლისა ენდოგენური წრეების მოქმედებაში.

ეს შედეგები აგრეთვე მიუთითებს, რომ პარ-თან და რემ-თან ერთად ამიგდალას ცენტრალური ბირთვი ენდოგენური ანტინოციცეპტური სისტემის მნიშვნელოვანი უბანია. მისი გააქტივება იწვევს ტკივილის კონტროლის დადამავალი გზების ამოქმედებას და შედეგად ნოციცეპტური ტრანსმისიის შეკავებას. მეორეს მხრივ, ჩვენი მონაცემები სხვა ავტორების მონაცემებთან ერთად მიუთითებს ასასწ-ისა და ენდოგენური ოპიოიდების ურთიერთკავშირზე და არა-ოპიოიდური ტოლერანტობის შესაძლო დამოკიდებულებაზე ოპიოიდურ ტოლერანტობასთან, რაზეც მიუთითებს მორფინის მიმართ კროს-ტოლერანტობა.

წარმოდგენილმა გამოკვლევებმა დაადასტურეს ჩვენი ადრინდელი შედეგები, როდესაც ვახდენდით აღნიშნული არა-სტეროიდული ანთების საწინააღმდეგო წამლების ინტრაპერიტონეალურ ინექციას, და აგრეთვე სხვა ავტორთა მონაცემები, რომლებიც აწარმოებდნენ მეტამიზოლისა და აცეტილსალიცილის ინექციას ცრნ-ში. უფრო მეტიც, ჩამოთვლილი ასასწ-ის მიმართ ტოლერანტობა იცვლება კროს-ტოლერანტობით მორფინის მიმართ, რასაც ადგილი აქვს ოპიოიდური პრეპარატებით მოქმედების დროს. ეს ფაქტები მიუთითებენ გარკვეულ კავშირზე არაოპიოიდურ და ოპიოიდურ წამლებს შორის.

3. 4. ამიგდალას ცენტრალურ ბირთვში ვოლტარენის და კლოდიფენის მიკროინექციებით გამოწვეული ტოლერანტობის შესწავლა Hot plate ტესტით.

ვირთაგვების ცალკე ჯგუფი გამოიკადა ჰოტ-პლატე ტესტით. ამიგდალას ცენტრალურ ბირთვში უნილატერალურად და ბილატერალურად ცხოველები იყვნენ მიკროინექცირებულნი ვოლტარენით 75მკგ/3მკლ (diclofenac sodium, “Novartis Pharma” AG, Switzerland) და კლოდიფენით 75მკგ/3მკლ (diclofenac sodium ” E.I.PI”Comp.Egypt)

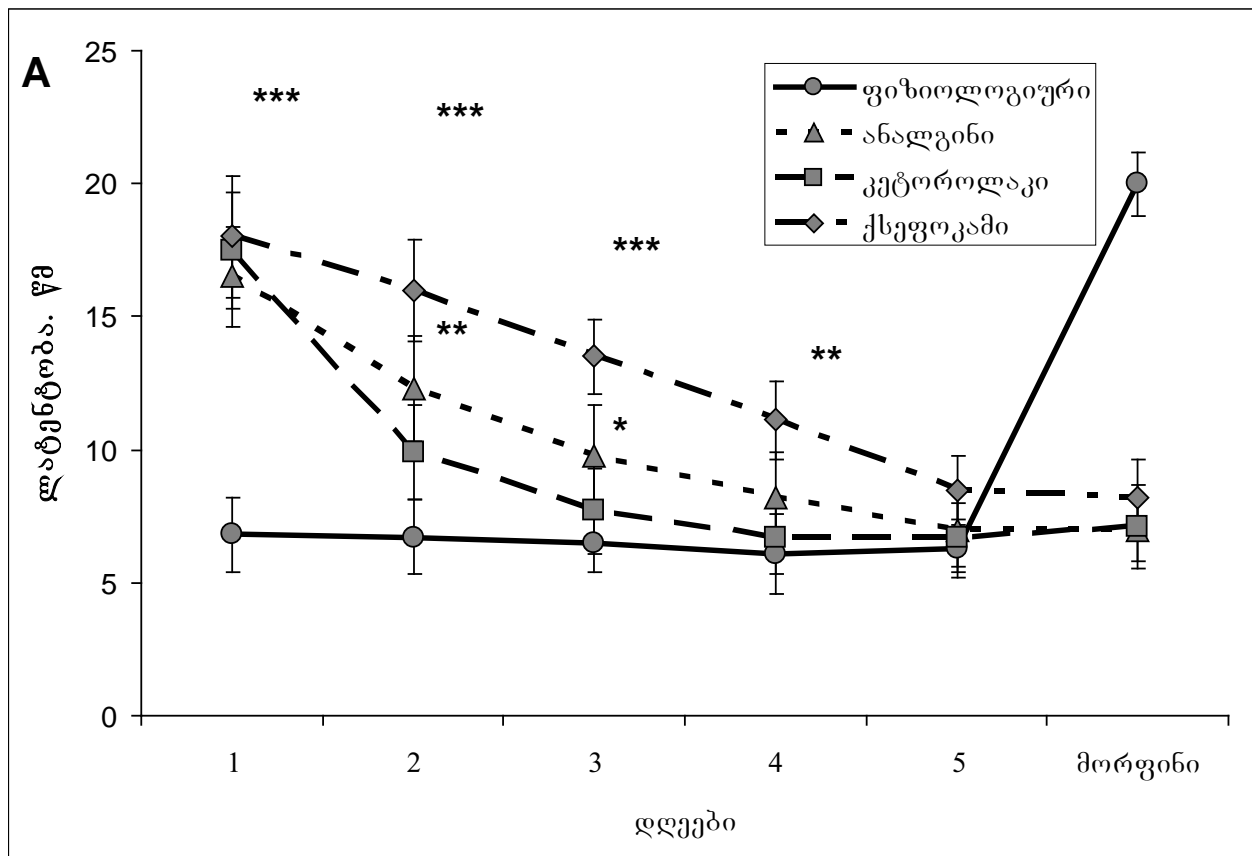
ორივე პრეპარატის უნილატერალური (მარცხენა უბანი) მიკროინექციები ამიგდალას ცენტრალურ ბირთვში იწვევს ანტინოციცეფციას, რაც გამოიხატება ჰოტ-ლატე ტესტის ლატენტური პერიოდის გაზრდით საკონტროლო ჯგუფის (ფიზიოლოგიური ხსნარით დამუშავებულები) ვირთაგვებთან შედარებით.

ექსპერიმენტის პირველ დღეს კლოდიფენისთვის  $p < 0.001$  და ვოლტარენისთვის  $p < 0.05$  (სურ 2) (ANOVA:  $F(2,19) = 11.95$ ,  $P = 0.0003$ ) მაგრამ, განმეორებითი მიკროინექციების შემდეგ ანტინოციცეპტური ეფექტი პროგრესულად იწყებს დაკლებას, მეოთხე დღეს ჰოტ-ლატე ტესტის ლატენტური პერიოდის მაჩვენებელი საკონტროლო მაჩვენებლის მსგავსია. მეხუთე დღეს იმავე უბანში შეგვყავს მორფინის ჰიდროქლორიდი და მხოლოდ საკონტროლო ჯგუფის ვირთაგვები პასუხობენ ანტინოციცეფციით, (სურ. 18) კლოდიფენ და ვოლტარენ-ტოლერანტული ვირთაგვები აჩვენებენ კროს-ტოლერანტობას მორფინის მიმართ.

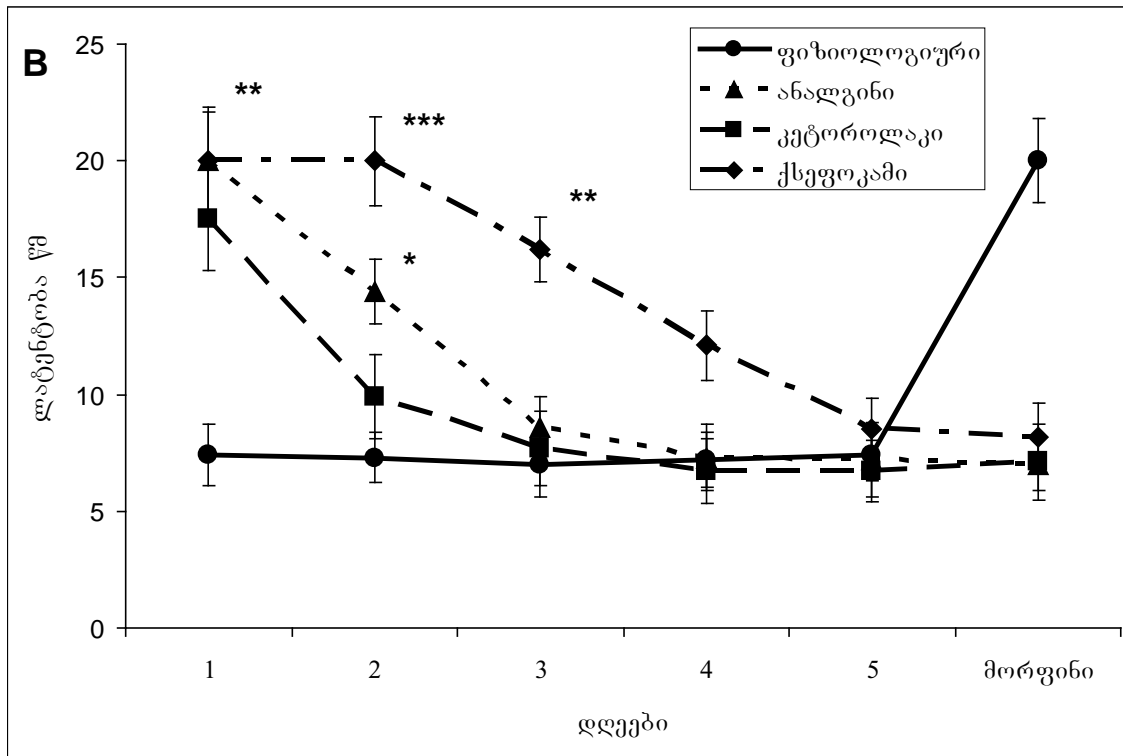
ბილატერალური მიკროინექციები ამიგდალას ცენტრალურ ბირთვში აგრეთვე ზრდის ლატენტური პერიოდის მაჩვენებელს საკონტროლოსთან შედარებით კლოდიფენის და ვოლტარენისთვის ( $p < 0.001$ ) (სურ 19) (ANOVA:  $F(2,19) = 25$ ,  $P < 0.0001$ ).

ექსპერიმენტის მეორე დღეს, განმეორებითი მიკროინექციის შემდეგ, ჰოტ-პლატე-ის ლატენტობა შემცირებულია (ANOVA:  $F(2,19) = 11.67$ ,  $P = 0.0004$ ) კლოდიფენისთვის ( $p < 0.001$ ) და ვოლტარენისთვის ( $p < 0.01$ ) შესაბამისად (სურ 19) მეოთხე და მეხუთე დღისთვის ჰოტ-პლატე ლატენტობა მსგავსია იმ ვირთაგვების ლატენტური პერიოდის რომლებიც ფიზიოლოგიური ხსნარით, ბილატერალურად იყვნენ მიკროინექცირებულნი. ბილატერალურ და უნილატერალურ მიკროინექციებს შორის გასხვავება კარგად ჩანს ექსპერიმენტის პირველ და მეორე დღეს. ბილატერალური ინექცია იწვევს უფრო ძლიერ ეფექტს უნილატერალურთან შედარებით ( $p < 0.05$ ). (სურ 18-19), რაც მიუთითებს, რომ როცა ამიგდალას ცენტრალური ბირთვის ორივე ნაწილი (მარჯვენა და მარცხენა) ჩართულია ენდოგენურ ანალგეზიურ მექანიზმებში. ბილატერალური მიკროინექციებისას ისევე ვითარდება კროს-ტოლერანტობა როგორც უნილატერალური შეყვანებისას.

უცხოელი ავტორებისა და ჩვენს მიერ მიღებული მონაცემები ადასტურებენ გარკვეული კავშირის არსებობაზე არაოპიოდურ ანალგეტიკების მოქმედებასა და ენდოგენურ ოპიოდურ სისტემას შორის. სავარაუდოდ ჩვენს მიერ გამოყენებული არაოპიოდური, ანთების საწინააღმდეგო წამლები უნდა მოქმედებდნენ ლოკალურ ოპიოდებზე, რომელთა ჩართვითაც უნდა ხორციელდებოდეს გარკვეულწილად მათი ანალგეზიური და მით უმეტეს ტოლერანტობის ეფექტები.

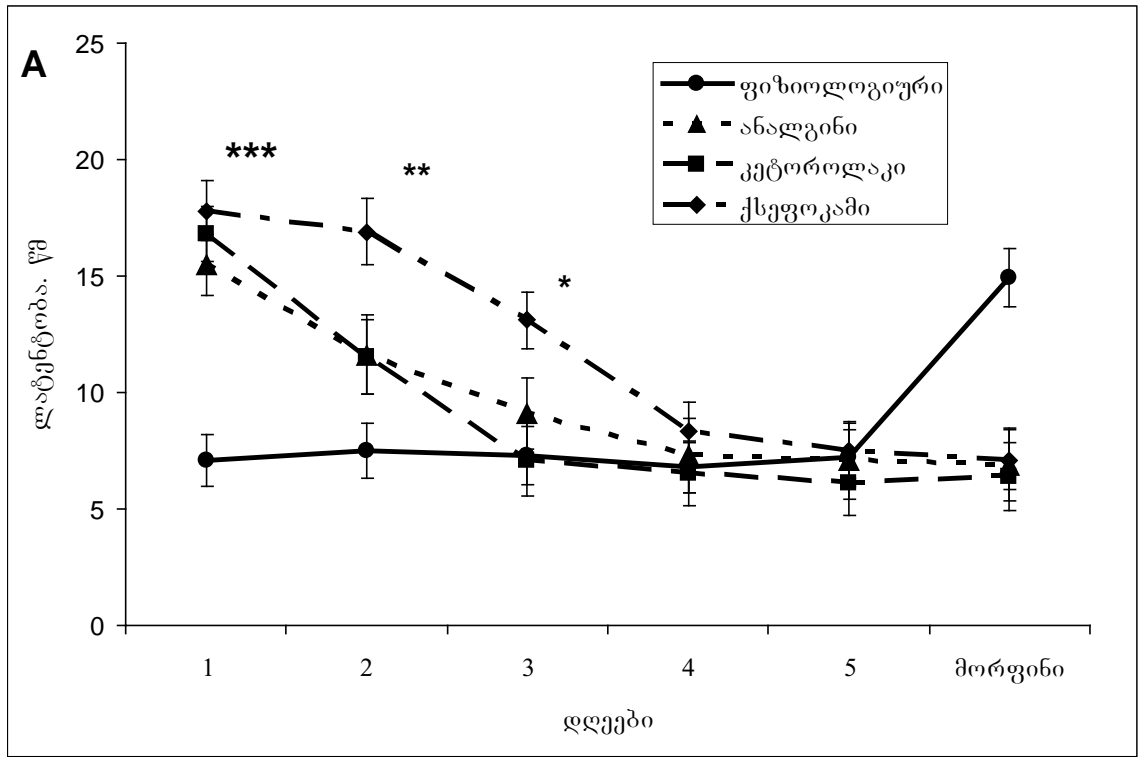


სურ. 16 ა. ამიგდალას ცენტრალურ ბირთვში ასასწ-ების უნილატერალური მიკროინექციებით გამოწვეული tail-flick რეფლექსის ლატენტური პერიოდის ცვლილება.

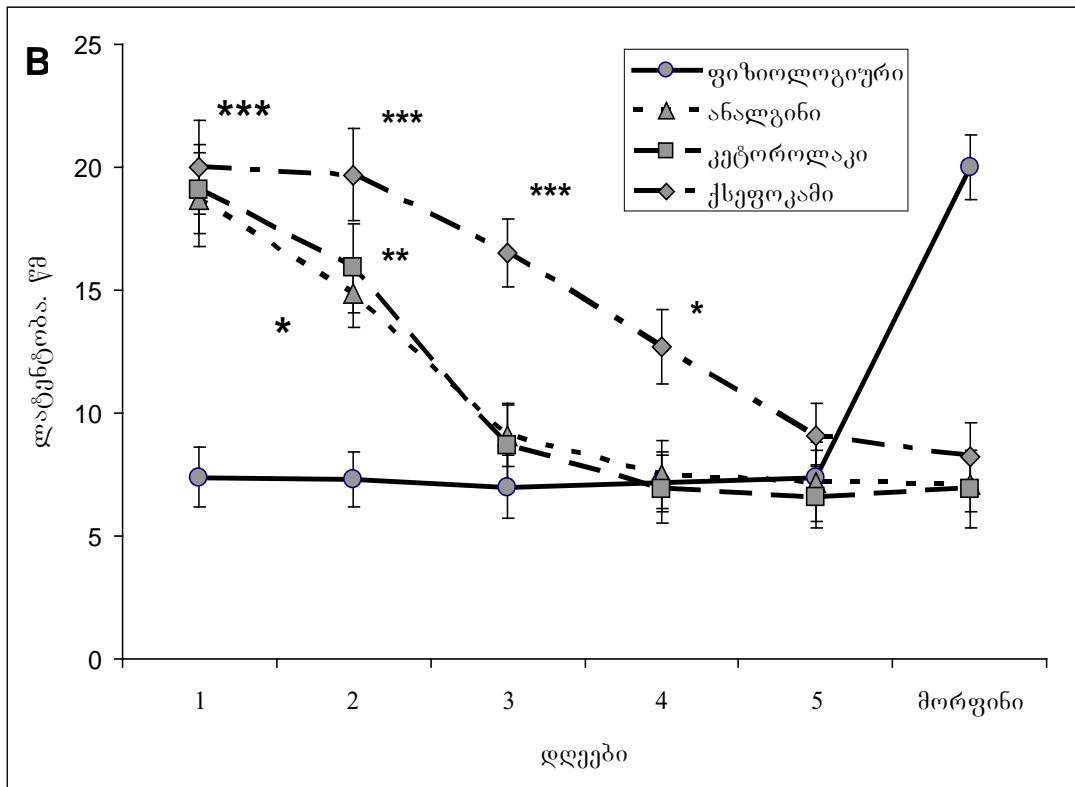


სურ 16 ბ. ამიგდალას ცენტრალურ ბირთვში ასასწ-ების ბილატერალური მიკროინექციებით გამოწვეული tail-flick რეფლექსის ლატენცური პერიოდის ცვლილება.

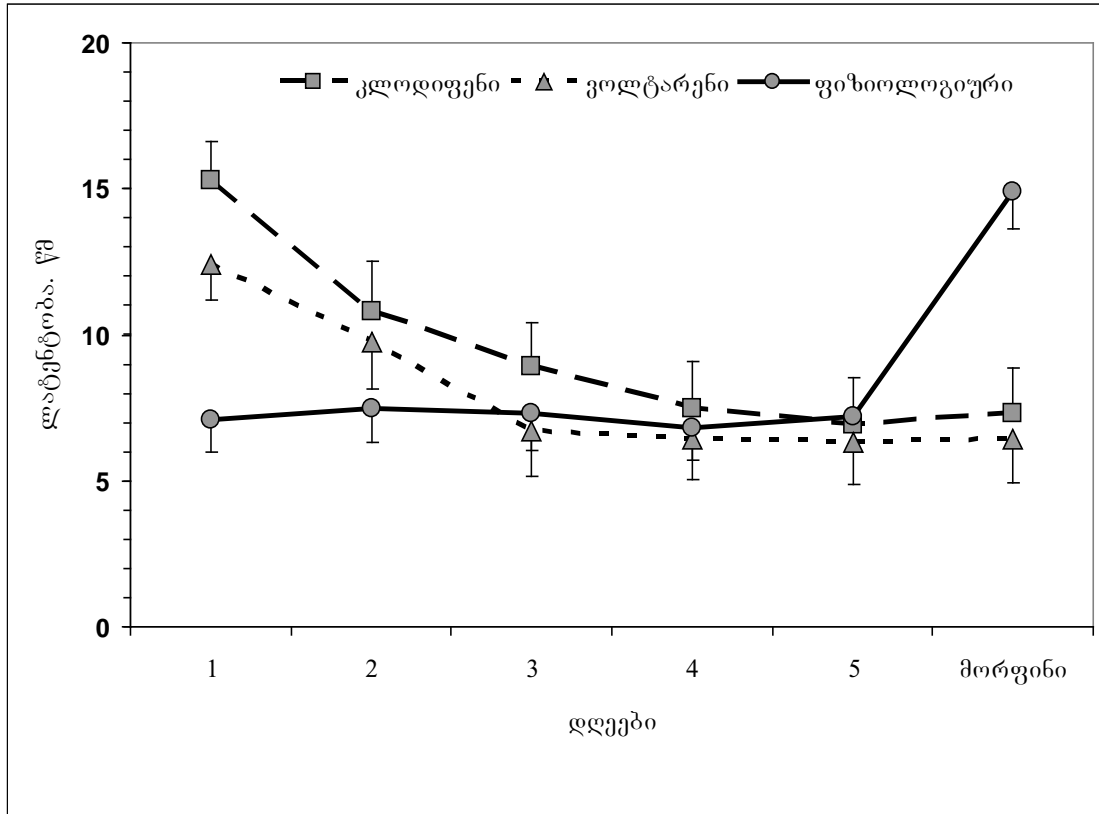




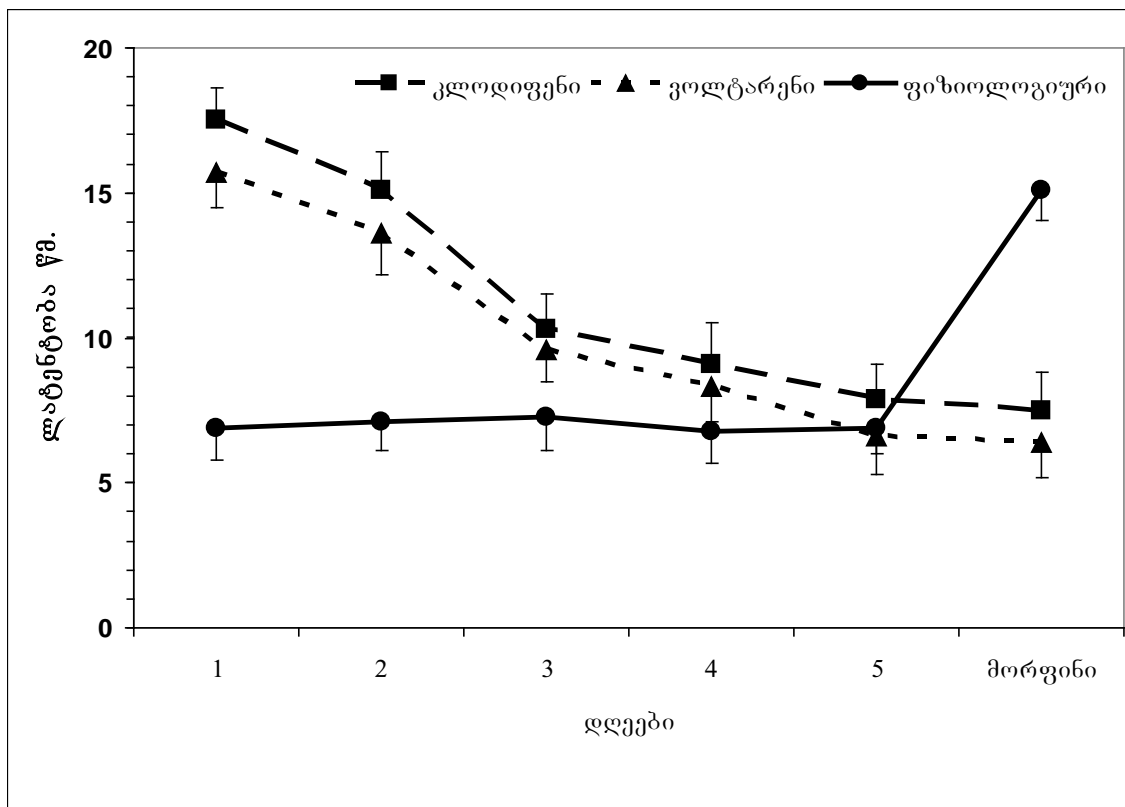
სურ 17ა. ამიგდალას ცენტრალურ ბირთვში ასასწ-ების უნილატერალური მიკროინექციებით გამოწვეული hot plate რეფლექსის ლატენცური პერიოდის ცვლილება.



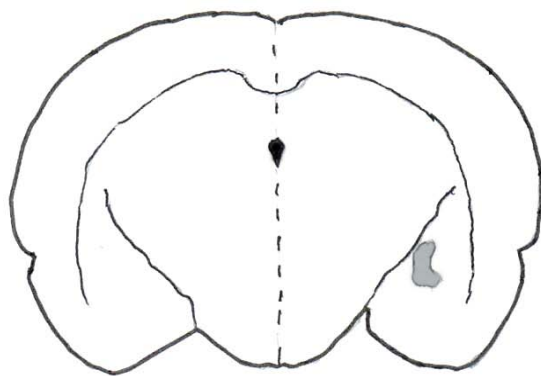
სურ 17ბ. ამიგდალას ცენტრალურ ბირთვში ასასწ-ების ბილატერალური მიკროინექციებით გამოწვეული hot plate რეფლექსის ლატენტური პერიოდის ცვლილება.



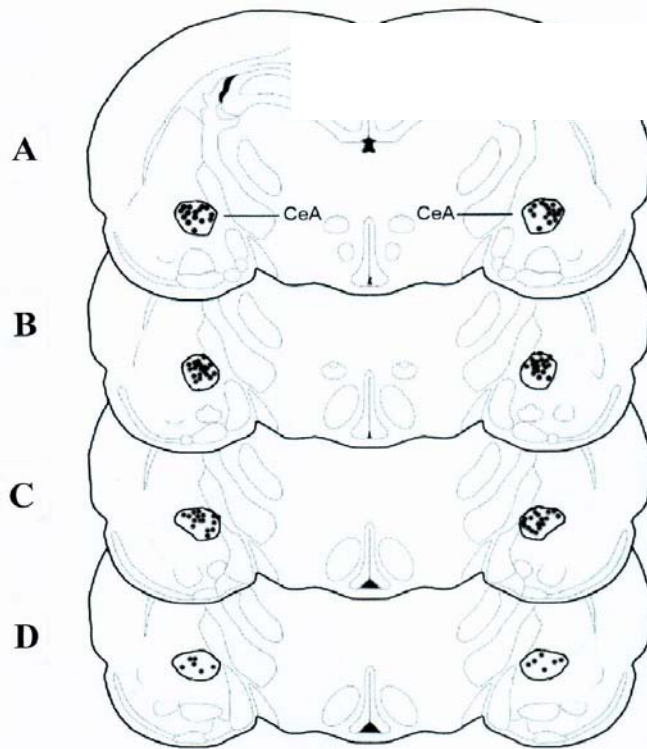
სურ 18. ამიგდალას ცენტრალურ ბირთვში კლოდიფენის და ვოლტარენის უნილატერალური მიკროინექციებით გამოწვეული hot plate რეფლექსის ლატენტური პერიოდის ცვლილება.



სურ 19. ამიგდალას ცენტრალურ ბირთვში კლოდიფენის და ვოლტარენის ბილატერალური მიკროინექციებით გამოწვეული hot plate რეფლექსის ლატენტური პერიოდის ცვლილება.



სურ 20. ამიგდალას ცენტრალურ პირთვში  
უნილატერალური მიკროინექციის უბანი.



სურ. 21. ასასწ-ების ამიგდალაში ბილატერალური მიკროინექციის უბნები. Paxinos & Watson-ის ატლასის მიხედვით (1997). დისტანცია ბრეგმადან- 2.12 მმ (A), -2.30 მმ (B), -2.56 მმ (C), და -2.80 მმ (D), შესაბამისად.

### 3.5 პერიაქუედუქტის რუხი ნივთიერების (პარ) ვენტრო-ლატერალურ უბანში ასასწ –ის განმეორებითი მიკროინექციის შედეგები.

შუა ტვინის პერიაქუედუქტის რუხი ნივთიერება, პარ-ი, არის ცნს-ის იმ წრეების ნაწილი, რომლებიც ახორციელებენ ნოციციკტური ტრანსმისიის კონტროლს ზურგის ტვინის დონეზე რემ-ის გავლით. პარ-რემ სისტემა არის ოპიოიდური ანალგეტიკების აქტივობის და ნარკოტიკული დამოკიდებულების განვითარების ცენტრალური სუბსტრატი. ენდოგენური ოპიოიდური პეპტიდები განთავსებულნი არიან ნეირონის სომაში ან ტერმინალურ დაბოლოებებში ნეირონული ბადის სხვადასხვა კომპონენტებში (Fields 2004; Henricher and Ingram, 2009; Heinricher et al. 2009; Ren and Dubner, 2009)

ვირთავებში მორფინის ან დიპრონის მიკროინექცია პარ-ში იწვევს ტკივილის გამაადვილებელი “ON” უჯრედების აქტივობის შესუსტებას და ტკივილის შემაკავებელი “OFF” უჯრედების აქტივობის გაზრდას, რასაც მოსდევს ანტინოციციფცია (Fields 2004; Tortorici et al.2009). არაოპიოიდური ანალგეტიკები, ლიზინ-აცეტილსალიცილატი და მეტამიზოლი, ოპიოიდების მსგავსად პარ-ში განმეორებითი შეყვანისას იწვევენ ტოლერანტობას ოპიოიდერგული გზების გააქტივებით (Tortorici et al.2009 Tortorici et al 2004, Tortorici and Vanegas 2000. Pernia-Andrade et al. 2004, Vanegas and Tortorici 2002). პარ-ი და მისი დადამავალი პროექციები ნაკერის დიდ ბირთვსა და რემ-ში ტკივილის კონტროლის დადამავალი ანტინოციციკტური სისტემის ძირითადი კომპონენტებია ( Fields et al 2006; Henricher and Ingram 2009; Heinricher et al. 2009; Ren and Dubner 2009).

ჩვენი ადრინდელი კვლევებითაც ნაჩვენებია ასასწ-ების, ანალგინის, კეტოროლაკის და ქსეფოკამის განმეორებითი ინტრაპერიტონიული ინექციებით გამოწვეული ტოლერანტობა და კროსტოლერანტობა მორფინის მიმართ (Tsagareli at al. 2005; Tsiklauri at al.. 2006; Tsiklauri at al. 2008; Tsiklauri and Tsagareli 2006; Tsiklauri at al. 2010), ამავე პრეპარატების მიკროინექციებით ამიგდალას ცენტრალურ ბირთვში გამოწვეული ტოლერანტობა მათ მიმართ და კროს-ტოლერანტობა მორფინის მიმართ (Tsagareli at al. 2010; Tsiklauri at al. 2008;. Tsiklauri at al. 2009).

ერთად აღებული ეს შედეგები მიუთითებს, რომ არა-ოპიოიდური არასტეროიდული ანთების საწინააღმდეგო წამლები ანალგეზიას ახორციელებენ ენდოგენური ოპიოიდერგული მექანიზმების გააქტივებით (Henricher and Ingram 2009; . Hernández-Delgadillo and Cruz 2006)

კვლევის ამ ნაწილში შევისწავლეთ ანალგინის, ქსეფოკამის, კეტოროლაკის და კლოდიფენის მიკროინექციებით პარ-ში გამოწვეული ტოლერანტობა მამრ ვირთავებში. შუა ტვინის პერიაქუედუქტის რუხი ნივთიერება, პარ-ი, არის ცნს-ის იმ წრეების ნაწილი, რომლებიც ახორციელებენ ნოციციკტური ტრანსმისიის კონტროლს ზურგის ტვინის დონეზე რემ-ის გავლით. პარ-რემ სისტემა არის ოპიოიდური ანალგეტიკების აქტივობის და ნარკოტიკული დამოკიდებულების განვითარების ცენტრალური სუბსტრატი. ენდოგენური ოპიოიდური პეპტიდები განთავსებულნი არიან ნეირონის სომაში ან ტერმინალურ დაბოლოებებში ნეირონული ბადის სხვადასხვა კომპონენტებში (Fields 2004; Henricher and Ingram, 2009; Heinricher et al. 2009; Ren and Dubner, 2009)

ვირთავებში მორფინის ან დიპრონის მიკროინექცია პარ-ში იწვევს ტკივილის გამაადვილებელი “ON” უჯრედების აქტივობის შესუსტებას და ტკივილის შემაკავებელი “OFF” უჯრედების აქტივობის გაზრდას, რასაც მოსდევს

ანტინოციცეფცია (Fields 2004; Tortorici et al.2009). არაოპოიდური ანალგეტიკები, ლიზინ-აცეტილსალიცილატი და მეტამიზოლი, ოპიოიდების მსგავსად პარ-ში განმეორებითი შეყვანისას იწვევენ ტოლერანტობას ოპიოიდურული გზების გააქტივებით (Tortorici et al.2009 Tortorici et al 2004, Tortorici and Vanegas 2000. Pernia-Andrade et al. 2004, Vanegas and Tortorici 2002). პარ-ი და მისი დადმავალი პროექციები ნაკერის დიდ ბირთვისა და რემ-ში ტკივილის კონტროლის დადმავალი ანტინოციცეპტური სისტემის ძირითადი კომპონენტებია ( Fields et al 2006; Henricher and Ingram 2009; Heinricher et al. 2009; Ren and Dubner 2009).

ჩვენი ადრინდელი კვლევებითაც ნაჩვენებია ასასწ-ების, ანალგინის, კეტოროლაკის და ქსეფოკამის განმეორებითი ინტრაპერიტონიული ინექციებით გამოწვეული ტოლერანტობა და კროსტოლერანტობა მორფინის მიმართ (Tsagareli at al. 2005; Tsiklauri at al.. 2006; Tsiklauri at al. 2008; Tsiklauri and Tsagareli 2006; Tsiklauri at al. 2010), ამავე პრეპარატების მიკროინექციებით ამიგდალას ცენტრალურ ბირთვში გამოწვეული ტოლერანტობა მათ მიმართ და კროს-ტოლერანტობა მორფინის მიმართ (Tsagareli at al. 2010; Tsiklauri at al. 2008; Tsiklauri at al. 2009).

ერთად აღებული ეს შედეგები მიუთითებს, რომ არა-ოპიოიდური არასტეროიდული ანთების საწინააღმდეგო წამლები ანალგეზიას ახორციელებენ ენდოგენური ოპიოიდურული მექანიზმების გააქტივებით (Henricher and Ingram 2009; . Hernández-Delgado and Cruz 2006)

კვლევის ამ ნაწილში შევისწავლეთ ანალგინის, ქსეფოკამის, კეტოროლაკის და კლოდიფენის მიკროინექციებით პარ-ში გამოწვეული ტოლერანტობა მამრ ვირთაგვებში.

ასასწ-ების და ფიზიოლოგიური ხსნარის მიკროინექცია ჰისტოლოგიურად ლოკალიზებული იყო პარ –ის ვენტრო-ლატერალურ ნაწილში (სურ. 22). ასასწ-ების მიკროინექციები პარ –ში იწვევს ანტინოციცეფციას, რაც გამოიხატება tail flick და hot plate პასუხების გაზრდით საკონტროლო მაჩვენებელთან შედარებით. კერძოდ, tail flick–ის ლატენცობა სარწმუნოდ არის გაზრდილი ანალგინისთვის, [ANOVA:F(6,33)=28.487, (P<0.0001)], პირველ და მეორე საექსპერიმენტო დღეს (p<0.01) (სურ 23 A). hot plate-ის ლატენცობა ანალგინისთვის აგრეთვე სარწმუნოდ გაზრდილია [ANOVA: F(6,33)=31.377, (P<0.0001)], პირველ და მეორე საექსპერიმენტო დღეს (p<0.01) (სურ. 23 B). დანარჩენი ასასწ-ებისთვის tail flick და hot plate გაზრდილია სამი დღის განმავლობაში (p<0,01). სტატისტიკური მონაცემები აჩვენებს სარწმუნო ცვლილებებს, tail flick ტესტში ლატენცობა კლოდიფენისთვის [ANOVA:F(6,33)=27.446, (P<0.0001)], კეტოროლაკისთვის [ANOVA:F(6,33)=34.198, (p<0.0001)] და ქსეფოკამისთვის [ANOVA:F(6,33)=46.26 (P<0.0001)], შესაბამისად (სურ. 23 ). hot plate ტესტშიც ლატენცობა ასევე იცვლება კლოდიფენისთვის [ANOVA: F(6,33)=29.462, (P<0.0001)], კეტოროლაკისთვის [ANOVA: F(6,33)=44.71, (P<0.0001)], და ქსეფოკამისთვის [ANOVA:F(6,33)=60.351, (P<0.0001)], შესაბამისად (სურ. 23 B).

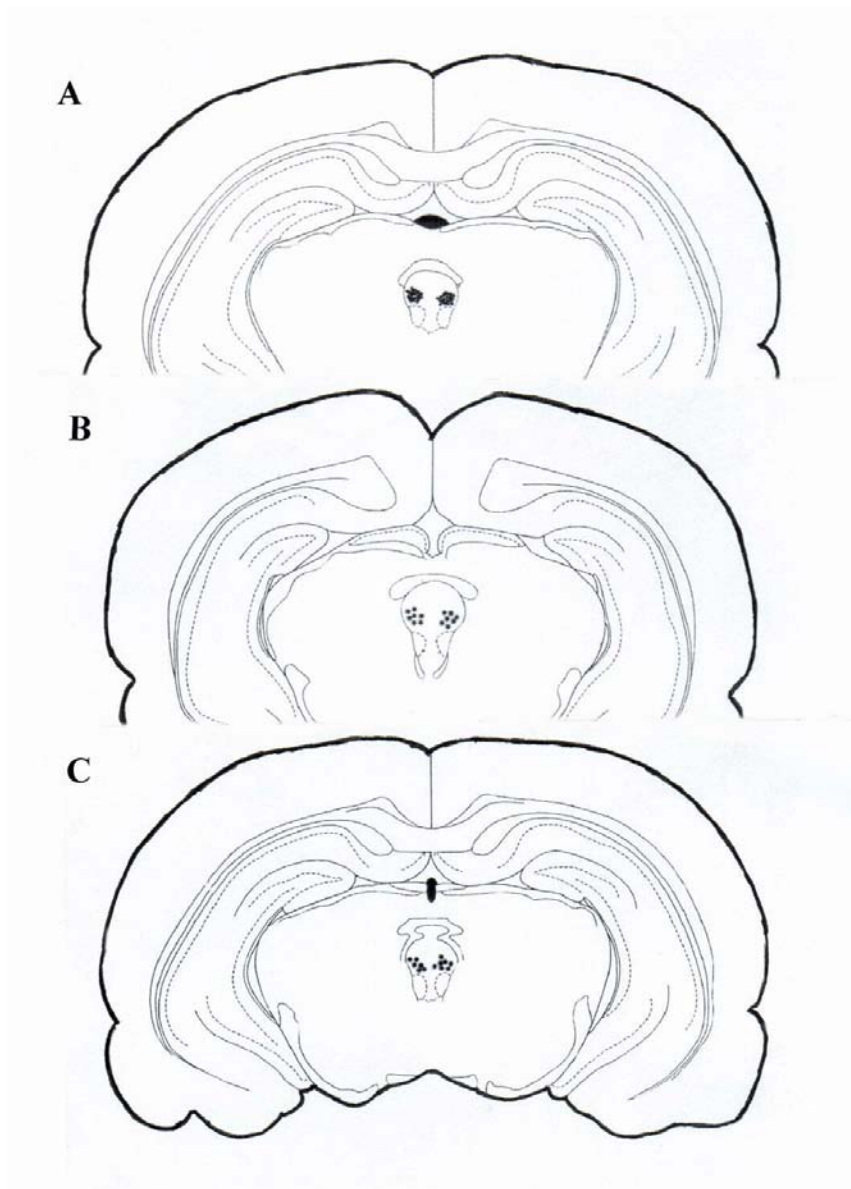
მაგრამ, ამ წამლების განმეორებითი მიკროინექციებისას ანტინოციცეპტური ეფექტი მცირდება, ისე რომ, ექსპერიმენტის მეოთხე დღეს და განსაკუთრებით მეხუთე დღეს tail flick და hot plate ლატენცობა ფიზიოლოგიური ხსნარით განმეორებით მიკროინექცირებული ვირთაგვების ჯგუფის საშუალო ( მე-5 დღის) მაჩვენებლის მსგავსია.

ეს ეფექტი პარ-ში მორფინის და მისი მსგავსი პრეპარატების განმეორებითი მიკროინექციებისას განვითარებული ტოლერანტობის მსგავსია ( Morgan et al. 2005; Tortorici et al. 2004). ექსპერიმენტის მეხუთე დღეს ასასწ-ების მიკროინექციიდან ერთი საათის შემდეგ ინტრაპერიტონიულად შეგვყავს ნალოქსონი (μ-ოპიოიდური

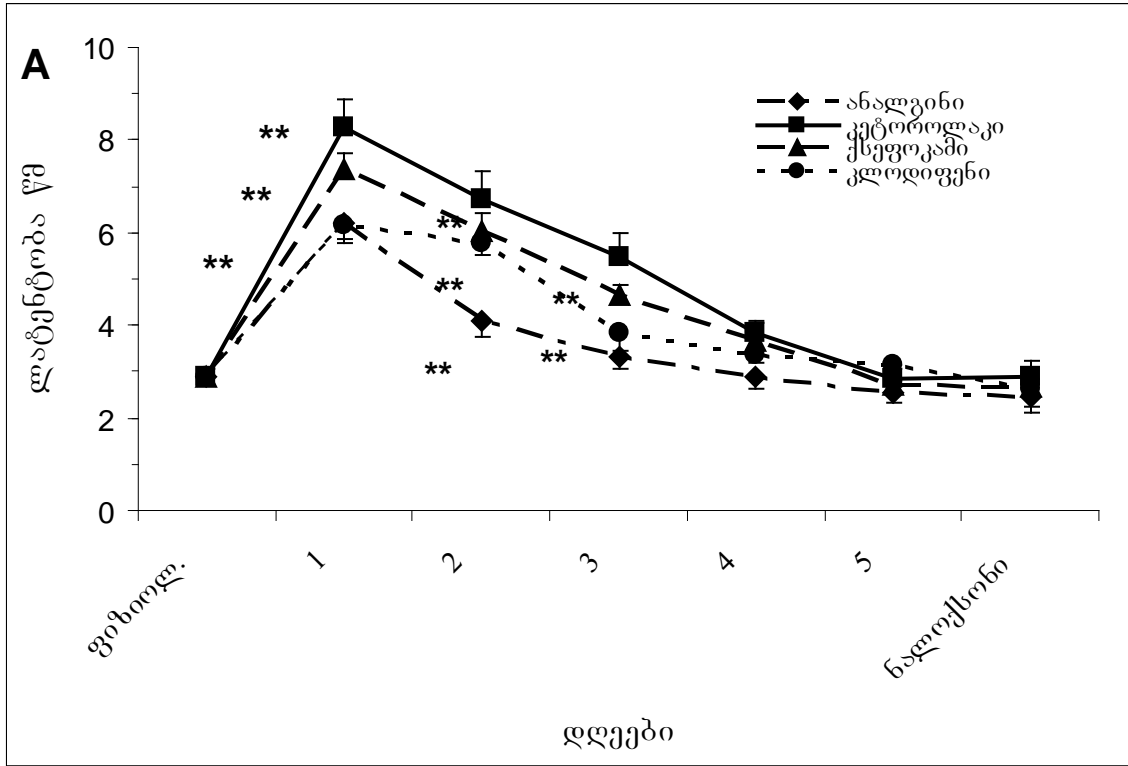


ანტაგონისტი). tail flick და hot plate ლატენცობა არ იცვლება როგორც არა-ოპიოიდ ტოლერანტულ ისე საკონტროლო ჯგუფის ცხოველებში (სურ .23 A,B.)

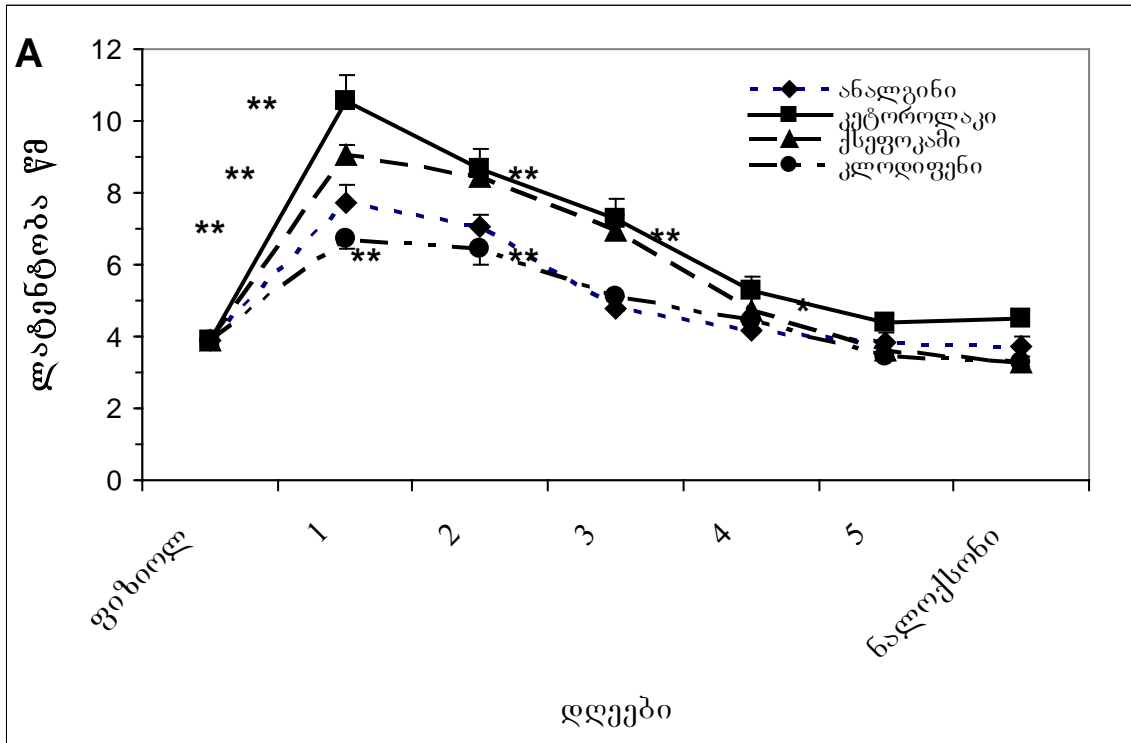
ჩვენს მიერ მიღებული შედეგები კიდევ ერთხელ მიუთითებს გარკვეული კავშირის არსებობაზე არაოპიოიდურ ანალგეტიკების მოქმედებასა და ენდოგენურ ოპიოიდურ სისტემას შორის.



სურ 22 . პარ-ში ასასწ-ის მიკროინექციის უბნები Paxinos & Watson-ის ატლასის მიხედვით. დისტანცია ბრეგმადან -4.8 მმ (A), -5.2 (B) და -5.6 (C), შესაბამისად.



სურ. 23 ა. პარ-ში ასასწ-ების განმეორებითი მიკროინექციებისას tail-flick რეფლექსის ფარული პერიოდის ცვლილება. ტესტით.



სურ. 23 ბ. პარ-ში ასასწ-ების განმეორებითი მიკროინექციებისას hot-plate რეფლექსის ფარული პერიოდის ცვლილება. ტესტით

### 3.6. ნაკერის დიდი ბირთვის და როსტრო ვენტრალური მედულას მონაწილეობა არა-ოპიოიდურ ანალგეზიაში.

როგორც დისერტაციის წინა ნაწილში იქნა აღნიშნული, ნაკერის დიდი ბირთვი და მომიჯნავე რეტიკულური ფორმაცია ეკუთვნის როსტრალურ ვენტრო-მედიალურ მედულას. რემ კი წარმოადგენს ცნს-ის იმ წრეების ნაწილს, რომლებიც ახორციელებენ ნოციციტური ტრანსმისიის კონტროლს ზურვის ტვინის დონეზე.

პარ-რემ სისტემა არის ოპიოიდური ანალგეტიკების აქტივობის და ნარკოტიკული დამოკიდებულების ცენტრალური სუბსტრატი და ენდოგენური ოპიოიდური პეპტიდები განთავსებულნი არიან ნეირონის სომაში ან ტერმინალურ დაბლოკებებში ამ ნეირონული ბადის სხვადასხვა კომპონენტებში (Fields, 2004; Henricher and Ingram, 2009; Heinricher et al. 2009; Ren and Dubner, 2009; Heinricher et al. 2009; Tortorici et al. 2004; Tsiklauri et al. 2010).

პარ-ი და მისი დადმავალი პროექციები ნრმ-ში და რემ-ში ტკივილის კონტროლის დადმავალი ანტინოციციტური სისტემის ძირითად რგოლს წარმოადგენს. (Fields et al. 2006; Henricher and Ingram 2009: 593-626. Heinricher et al. 2009, Ren and, Dubner 2009), დიპრონის მიკროინექცია პარ-ში ამცირებს ტკივილის გამაადვილებელი ონ-უჯრედების აქტივობას და ზრდის ტკივილის შემაკავებელი ოფფ-უჯრედების აქტივობას, რასაც მიყვავართ ანტინოციციტამდე, (Fields et al. 2004; Tortorici et al. 2009) , მსგავსი ანტინოციციტური ეფექტი მიიღება მორფინის ნდბ—ში ( Jones 1996 ) და რემ—ში ( Henricher 1992) მიკროინექციით. რემ-ში განმეორებითი მიკროინექციებისას ტოლერანტობის განვითარება არ შეინიშნება (Morgan 2005), უფრო მეტიც რემ-ის ინაქტივაცია არ თრგუნავს პარ-ში მორფინის განმეორებითი მიკროინექციებისას ტოლერანტობის განვითარებას და მორფინის განმეორებითი სისტემური შეყვანისას არ ვითარდება ტოლერანტობა თუ პარ-ში დაბლოკილია ოპიოიდური რეცეპტორები. როგორც ჩანს, პარ-ი წარმოადგენს მთავარ სტრუქტურას როგორც მორფინული ისე არა-ოპიოიდური ტოლერანტობის განვითარებაში. (Tortorici et al, 2009; Tortorici et al. 2004; Vanegas and Tortorici 2002).

როგორც ზემოთ იყო ნაჩვენები, პარ-ში და რემ-ში არაოპიოიდური, არა-სტეროიდული ანთების საწინააღმდეგო წამლების მიკროინექცია იწვევს ანტინოციციტების ტოლერანტობის ეფექტთან ერთად (Jones 1996; Pernia-Andrade et al. 2004; Tortorici et al. 2009; Tortorici et al. 2004; Tortorici at al. 2000; Tortorici and Vanegas 2000). ნაჩვენებია, რომ დიპრონის (მეტამიზოლის) მიკროინექცია ნაკერის დიდ ბირთვში, პენტობარბიტალით მსუბუქად ანესთეზირებულ ვირთაგვებში, იწვევს დოზა დამოკიდებულ ტაილ-ფლიცკ რეფლექსის შეკავებას ( Jones 1996). დიპრონის და ლიზინ-აცეტილ სალიცილატის განმეორებითი მიკროინექცია პარ-ში, ოპიოიდური წამლების მსგავსად, იწვევს ტოლერანტობას withdrawal-ის სინდრომთან ერთად (Pernia-Andrade at al. 2004; Tortorici at al. 2000; Tortorici and Vanegas 2000) და პარ-ში დიპრონის მიკროინექციით აღძრული ანტინოციციტური ეფექტი ნალოქსონის გავლენით რევერსიას განიცდის (Hernandez and Vanegas, 2001; Tortorici et al, 1996; Vasquez and Venegas, 2002).

ჩვენი კვლევებითაც ნაჩვენებია ასასწ-ების განმეორებითი ინტრაპერიტონიული, ამიგდალას ცენტრალურ ბირთვში და პარ-ის ვენტრო-ლატერალურ ნაწილში მიკროინექციებით გამოწვეული ტოლერანტობის ეფექტი (Tsagareli at al. 2005; Tsiklauri at al.. 2006; Tsiklauri at al. 2008; Tsiklauri at al. 2009; Tsiklauri and Tsagareli 2006; Tsiklauri at al. 2010).

ერთად აღებული ეს შედეგები მიუთითებს, რომ არა-ოპიოიდური არასტეროიდული ანთების საწინააღმდეგო წამლები ანალგეზიას ახორციელებენ ენდოგენური

ოპიოიდურგული მექანიზმების გააქტივებით (Henricher and Ingram 2009; . Hernández-Delgadillo and Cruz 2006) .

კვლევის ამ ნაწილში შევისწავლეთ ანალგინის, ქსეფოკამის, კეტოროლაკის და კლოდიფენის მიკროინექციებით ნაკერის დიდ ბირთვსა და რემ-ში გამოწვეული ტოლერანტობა მამრ ვირთაგვებში.

ვირთაგვებში ასასწ-ების მიკროინექცია ნაკერის დიდ ბირთვში იწვევს ანტინოციცეფციას, რაც გამოიხატება tail flick და hot plate ლატენცობის გაზრდით ფიზიოლოგიური ხსნარით იგივე უბანში მიკროინექცირებული ვირთაგვების ჯგუფთან შედარებით. tail flick ლატენცობა სარწმუნოდ იზრდება და ანალგინისთვის [ANOVA:F(5,44)=53.797, (P<0.0001)], კლოდიფენისთვის [ANOVA:F(5,39)=43.233, (p<0.0001)], კეტოროლაკისთვის [ANOVA:F(5,44)=39.952, (P<0.0001)], და ქსეფოკამისთვის [ANOVA:F(5,39)=41.904, (P<0.0001)] (სურ 24 A). ასევე სარწმუნოდ იზრდება hot plate ლატენცობა და ანალგინისთვის [ANOVA:F(5,44)=79.984, (P<0.0001)], კლოდიფენისთვის [ANOVA:F(5,39)=33.024, (P<0.0001)], კეტოროლაკისთვის [ANOVA:F(5,44)=68.839, (P<0.0001)], და ქსეფოკამისთვის [ANOVA:F(5,39)=67.945, (p<0.0001)] შესაბამისად (სურ 24 B). ასასწ-ების განმეორებითი შეყვანის შემდეგ ხდება ანტინოციცეფციის დაქვეითება, ისე რომ მეოთხე დღეს მთლიანად მოხსნილია ანალგეზიური ეფექტი როგორც tail flick ისე hot plate (სურ 24 A, B) ტესტში ყველა წამლისთვის ანალგინის გარდა, ამ უკანასკნელში არ არის ნაჩვენები ტოლერანტობა მეხუთე დღესაც კი, (სურ 24 A, B)

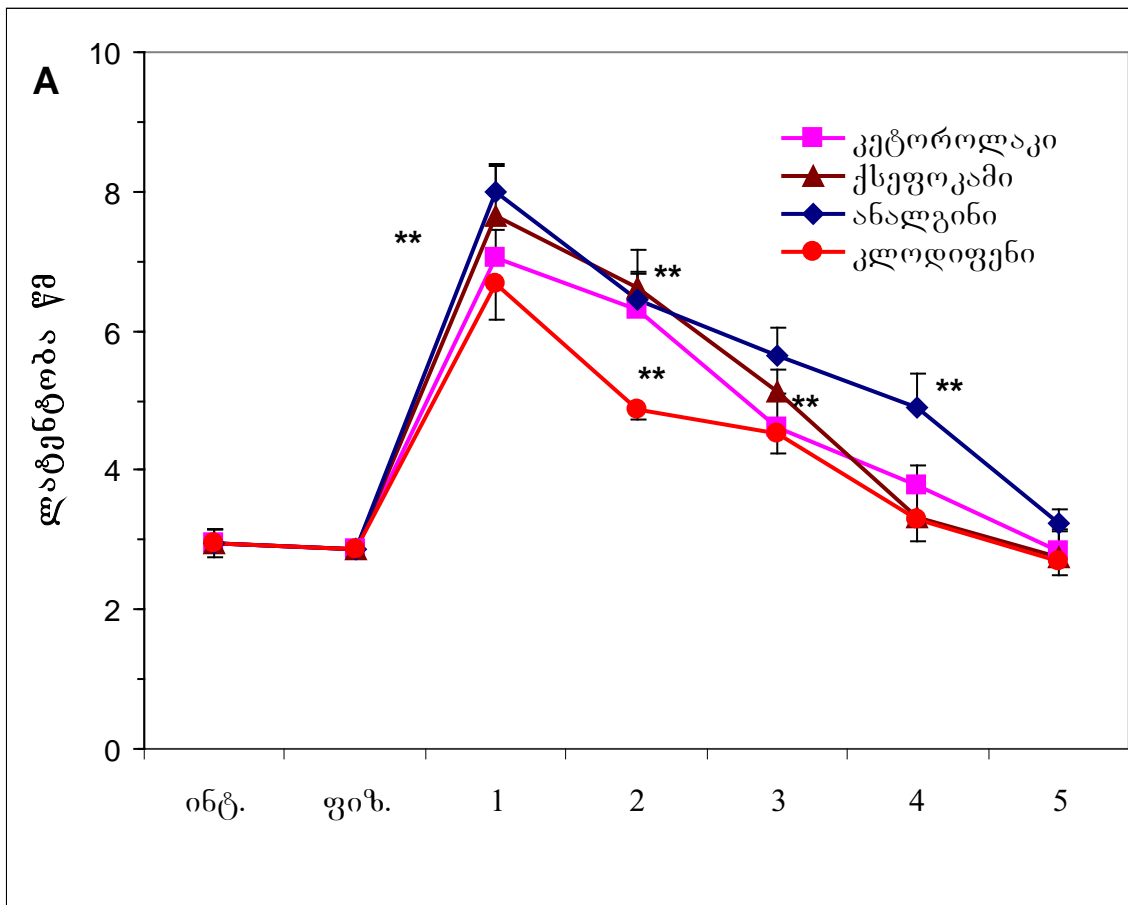
ვირთაგვების ცალკე ჯგუფის რემ-ში მიკროინექციების ფონზე გამოიკადა - ოპიოიდური ანტაგონისტი ნალოქსონის მიმართ. ექსპერიმენტის პირველ დღეს რემ-ში ასასწ-ის მიკროინექციიდან ერთი საათის შემდეგ, ვახდენდით ნალოქსონის მიკროინექციას, რომელიც მთლიანად ხსნიდა ასასწ-ით გამოწვეულ ანალგეზიას, როგორც tail flick (სურ 25) ისე hot plate (სურ 26 ) ტესტში, მეორე დღეს ასასწ-ის მიკროინექცია ქსეფოკამის, კეტოროლაკის და კლოდიფენის ინექციის შემდეგ იწვევს მცირედ გაზრდილ ანტინოციცეფციას ქსეფოკამის და კეტოროლაკისთვის ტესტში, და მხოლოდ ქსეფოკამისთვის თ ტესტში, ანალგინის და კლოდიფენის ტესტში კი ანალგეზიის მაჩვენებელი თითქმის თანხვედრილია ნალოქსონის მიკროინექციის შემდგომ ლატენტური პერიოდის.

მიღებული შედეგები მიუთითებს, რომ ოპიოიდური ანტაგონისტი ნალოქსონი ასევე ანტაგონისტურად მოქმედებს არა-ოპიოიდურ ანალგეტიკებზე და ბლოკავს ასასწ-ებით გამოწვეულ ანალგეზიას რემ-ში, რაც კიდევ ერთხელ ადასტურებს, რომ არა-ოპიოიდურ ანალგეზიაში მონაწილეობენ ენდოგენური ოპიოიდები (Henricher et,al.2009;. Tortorici et,al.2004; Tsiklauri et,al.2010).

ამ კვლევით პირველად არის ნაჩვენები ასასწ-ის მიკროინექციით გამოწვეული ტოლერანტობა ნაკერის დიდ ბირთვში და რემ-ში ნალოქსონით ასასწ-ების ანტინოციცეპტური ეფექტის დაბლოკვა, რაც ადასტურებს სხვა მკვლევარების შედეგებს რომ -ოპიოიდური ანტაგონისტის ნალოქსონის და CTOP (D-phe-Cys-Tyr-D-trp-Orn-thr-Pen-thr-NH<sub>2</sub>) სისტემური შეყვანა ან მიკროინექცია ბლოკავს დიპირონით და ლასა-თი გამოწვეულ ანტინოციცეფციას (Henricher et, al. 2009, Pernia-Andrade et, al 2004; Tortorici et, al,2009).

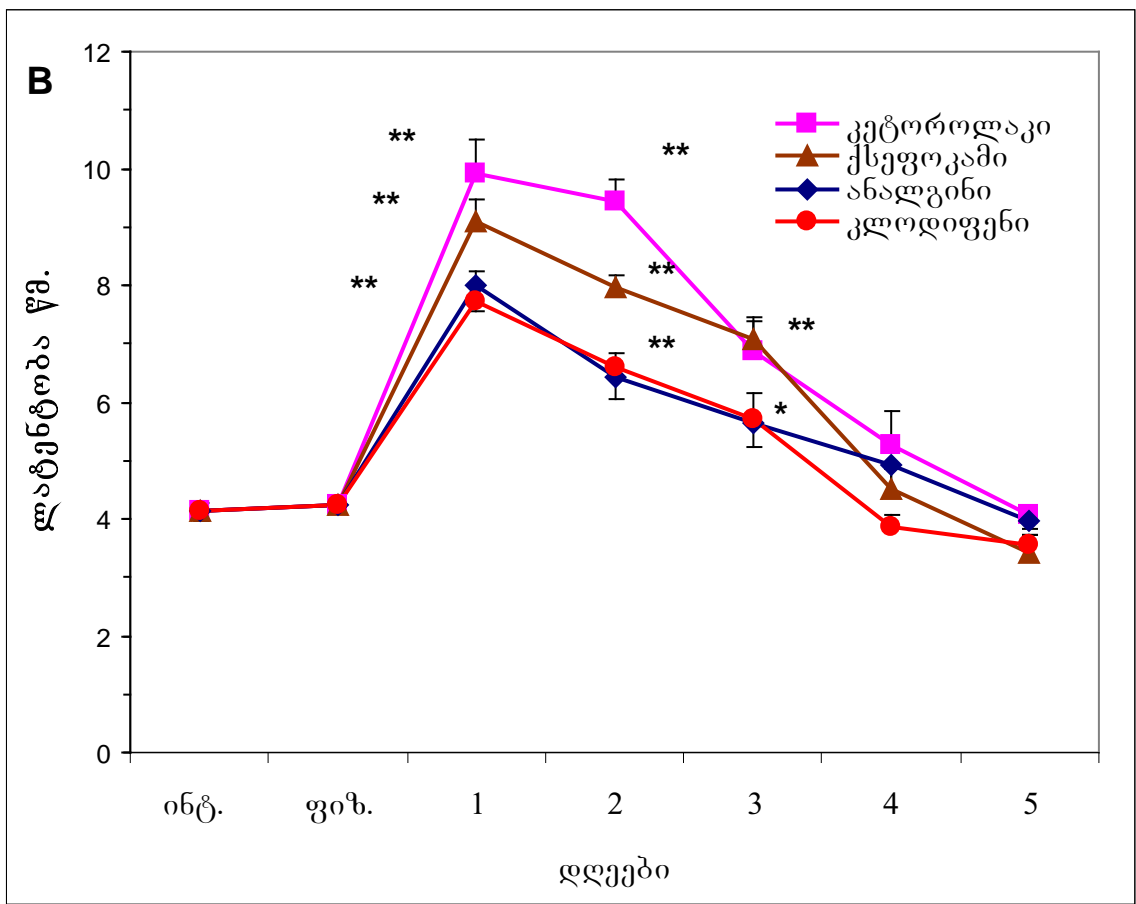
თუ რა მექანიზმით ახორციელებენ ასასწ-ები ენდოგენური ოპიოიდების ჩართვას პარ-ში ბოლომდე გარკვეული არ არის. გამა-ამინო-ერბოს (გაემ) მჟავას შემცველი სინაფსები არის ერთ-ერთი შესაძლო უბანი, სადაც ასასწ-ებს შეუძლიათ ენდოგენურ ოპიოიდებთან კონვერგენცია. პარ-ის გამოსავლის ნეირონები, რომლებიც ანტინოციცეფციაში ჩართულნი არიან დადამავალი გზებით, ნდბ-ს და რემ-ის გავლით, კავდებიან გაემერგული სინაფსებით (Henricher and Ingram 2009).

ენდოგენური ოპიოიდები იწვევენ გაემ-ის პრესინაპტიკურ გამონთავისუფლებას პარ-ში, კერძოდ ოპიოიდური რეცეპტორების აქტივაციას, რასაც მოყვება არაქილონის მუხავის მეტაბოლიტების უჯრედშიდა კონცენტრაციის გაზრდა. ერთერთი გზით ხდება ჰეპოქსოლინის ფორმირება, რომელიც ზრდის კალიუმის განვლადობას. ეს იწვევს პრესინაპტიკური გაემერგული ტერმინალების ჰიპერპოლარიზაციას და გაემ-ის გამონთავისუფლებას (Vaughan1998). პარ-ის გამოსავლის ნეირონების განშეკავება იწვევს ანტინოციციფციის დაღმავალი გზების ჩართვას და ტკივილის შეკავებას ზურგის ტვინის დონეზე ( Morgan 2008, . Wessendorf et, al, 2006.). როგორც ჩანს ამ გზების გააქტივებისთვის აუცილებელია ოპიოიდური რეცეპტორები, ვინაიდან ნალოქსონი და CTOP ბლოკავს პარ-ში მიკროინექცირებული ასასწ-ების ეფექტს. (Pernia-Andrade et, al, 2004,Tortorici et, al., 2009).

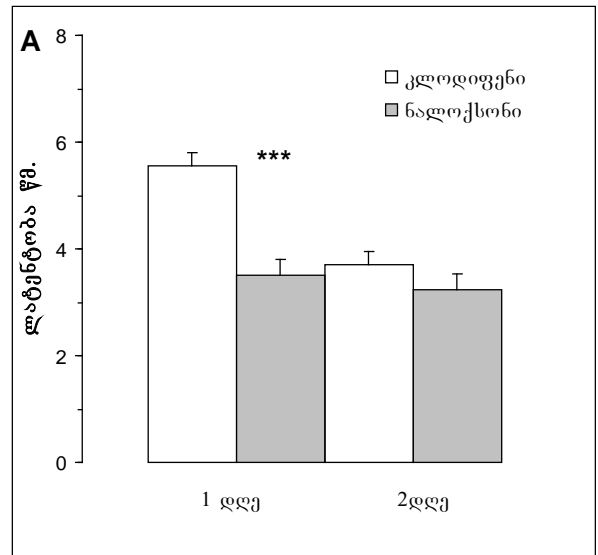
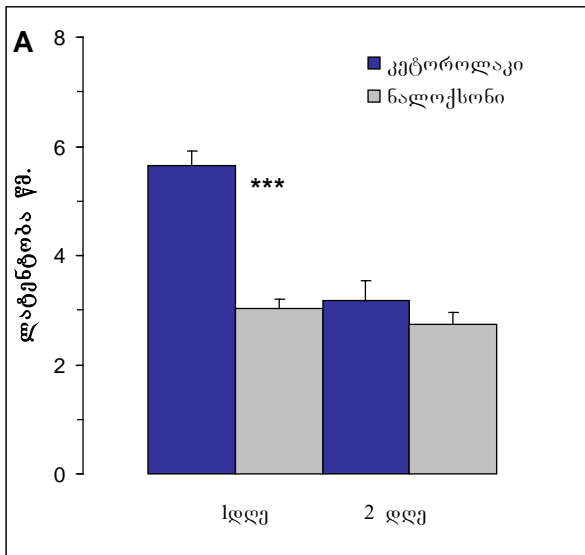
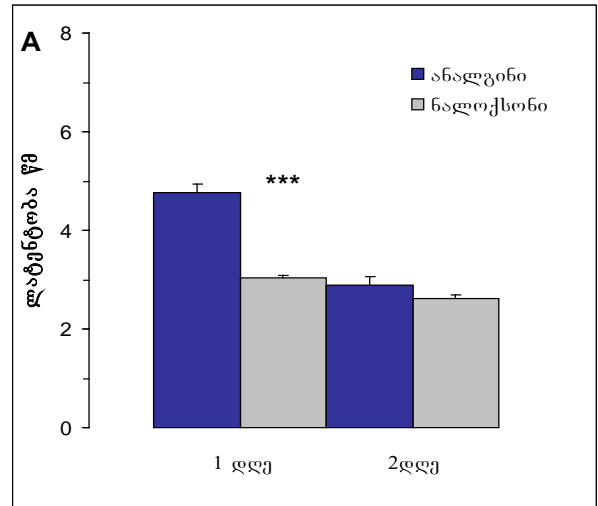
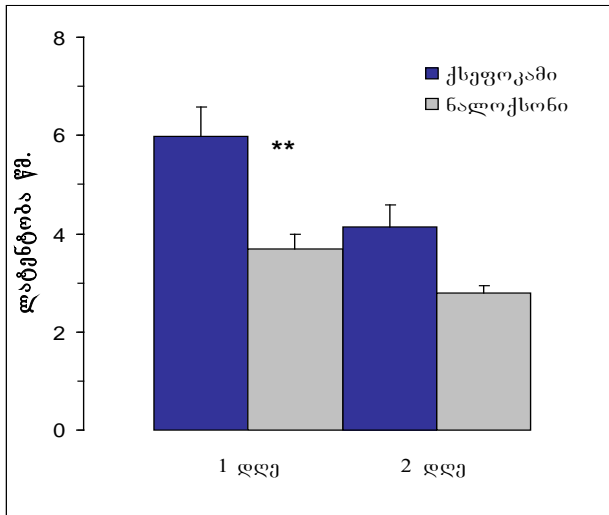


სურ. 24 (A) ნდბ-ში ასასწ-ების განმეორებითი მიკროინექციებისას tail-flick რეფლექსის ფარული პერიოდის ცვლილება.

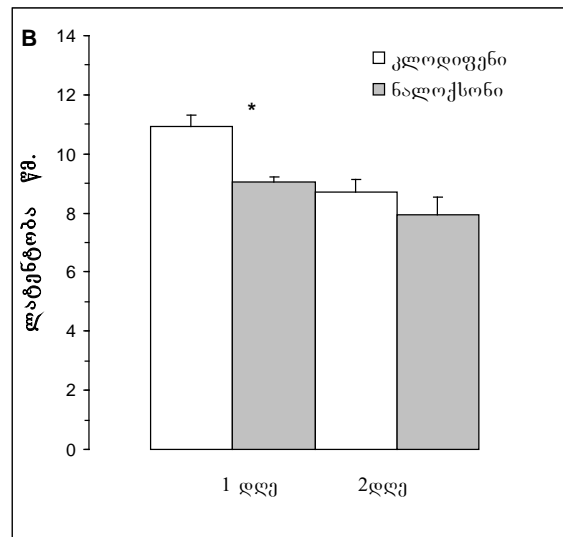
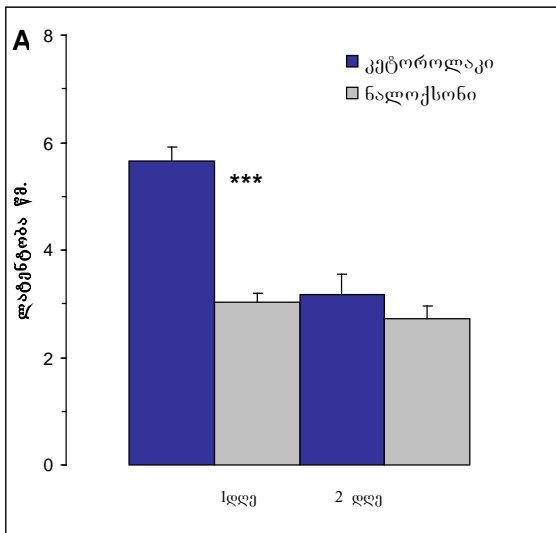
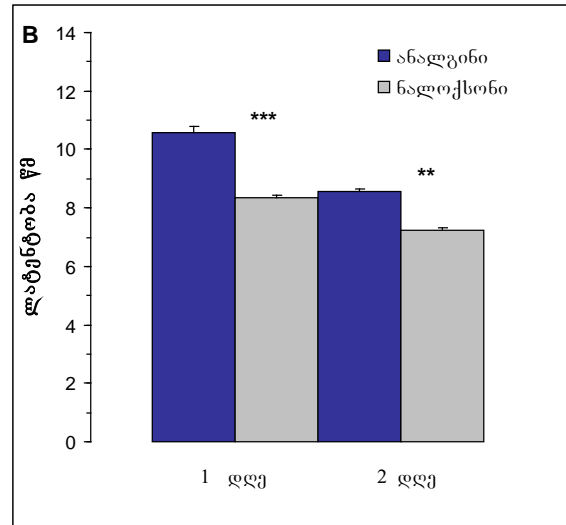
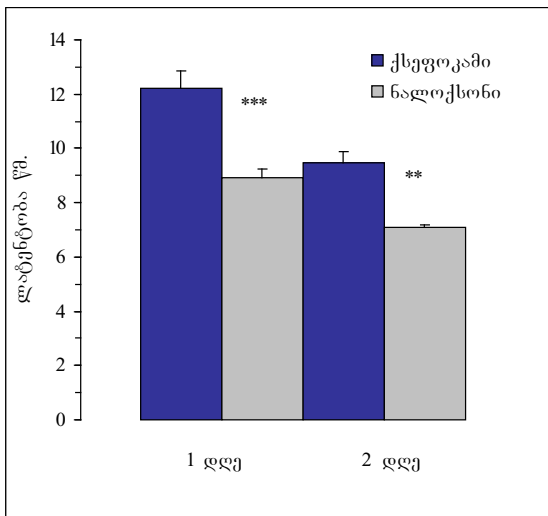




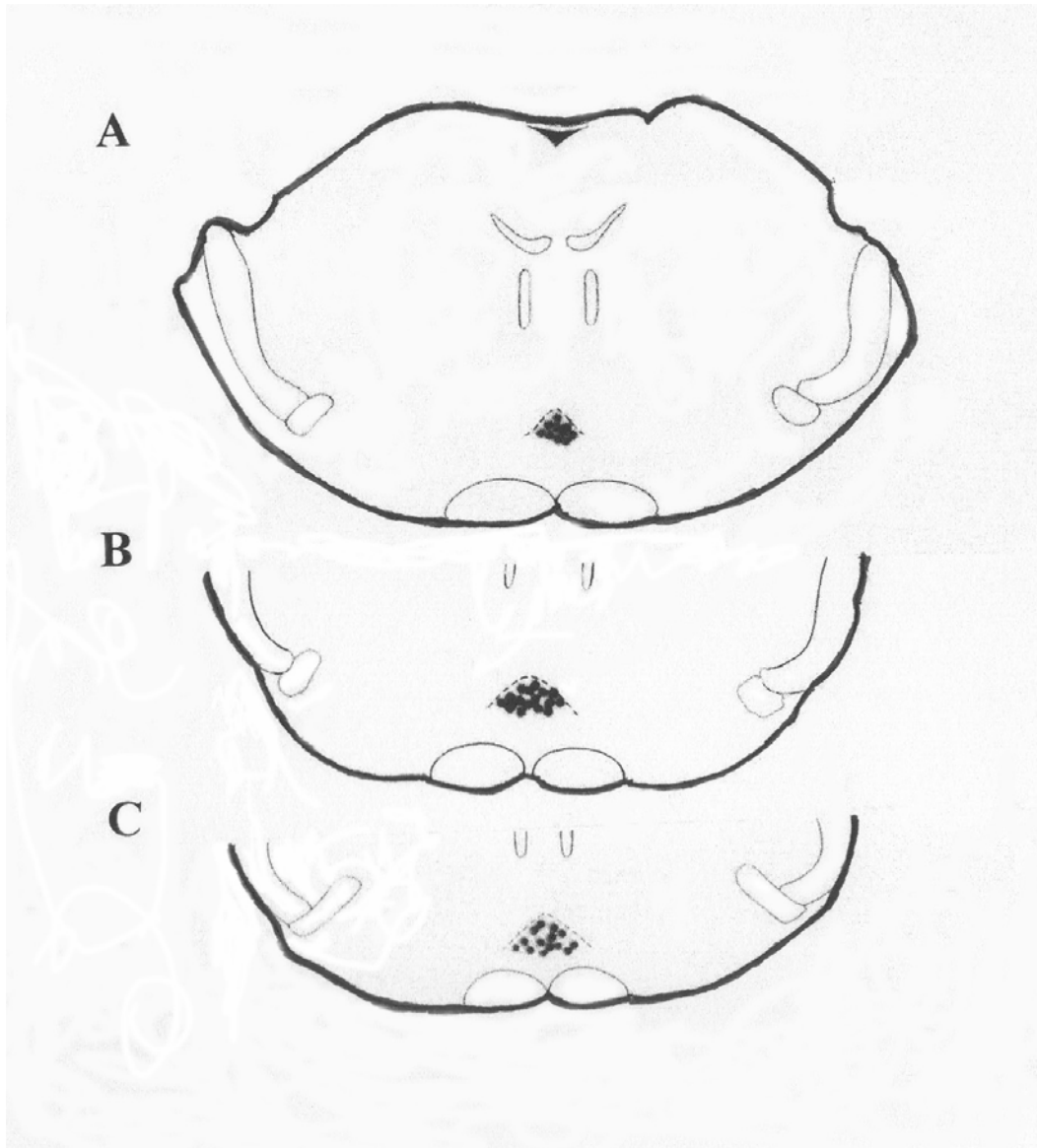
ურ. 24 (B) ნღბ-ში ასასწ-ების განმეორებითი მიკროინექციებისას hot plate რეფლექსის ფარული პერიოდის ცვლილება.



სურ. 25 რგმ-ში ასასწ-ების მიკროინექციით გამოწვეული tail flick რეფლექსის ლატენცური პერიოდის ცვლილება



სურ. 26 რემ-ში ასასწ-ების მიკროინექციით გამოწვეული hot plate რეფლექსის ლატენტური პერიოდის ცვლილება



სურ 27. ნაკერის დიდ ბირთვში ასასწ-ების მიკროინექციის უბნები Paxinos & Watson-ის ატლასის მიხედვით. ისტანცია ბრეგმადან-9.2მმ (A) -9.5(B) და -5.8მმ (C) შესაბამისად.

## განსჯა

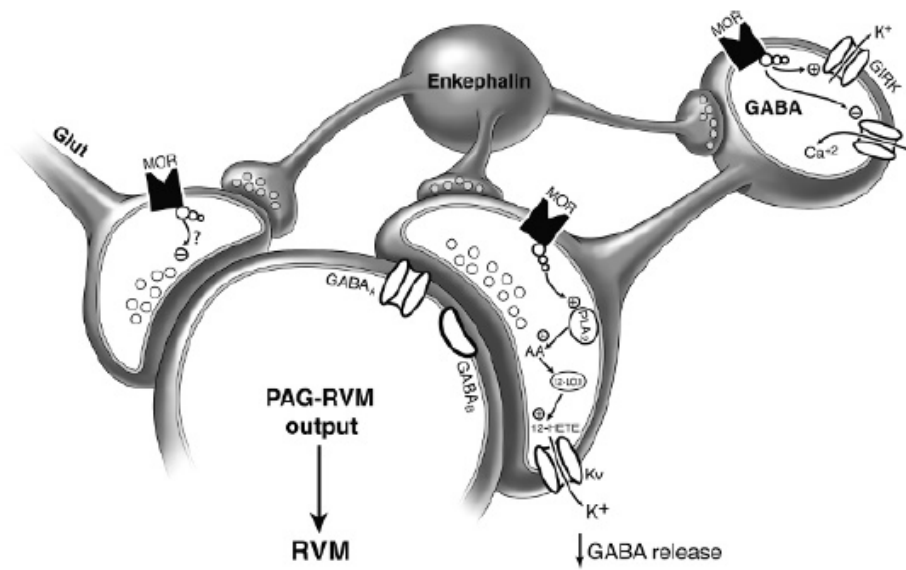
წარმოდგენილი მასალის საფუძველზე, შეიძლება დავასკვნათ, რომ არაოპიოიდების განმეორებითი შეყვანა, ოპიოიდების განმეორებითი ინექციების მსგავს ეფექტს იძლევა: ორივე შემთხვევაში ვითარდება ტოლერანტობა. არაოპიოიდური ტკივილგამაყუჩებელი წამლების ანალგეზიური ეფექტები ნაწილობრივ გამოწვეული უნდა იყოს ცენტრალური ნერვული სისტემის სტრუქტურებზე მათი ზემოქმედებით. ასასწ - კეტოროლაკი, მეტამიზოლი (ანალგინი), ლიზინ-აცეტილ-სალიცილატი (ლასა) და ქსეფოკამი, – როგორც სისტემური შეყვანის პირობებში, ასევე მათი მიკროინექციები ცნს-ის ტკივილის ენდოგენური მოდულაციის სტრუქტურებში ააქტივებს ტკივილის დადმავალ მაკოტროლებელ სისტემას და აკავებს ზურგის ტვინის ნოციციკტურ რეფლექსებს. პერიაქუველექტის რუხი ნივთიერება მაღალი კონცენტრაციით შეიცავს სამივე ტიპის  $\mu$ ,  $\delta$ , და  $\kappa$ -ოპიოიდურ რეცეპტორებს და მდიდარია ენდოგენური ოპიოიდებით, როგორებიცაა ენკაფალინი, ენდორფინი, დინორფინი (Dickenson and Kieffer 2006, Dray 2009, Zubieta 2009)

ვენტროლატერალურ პარ-ში ენკეფალინ შემცველი სინაფსური კავშირები ნანახია პარ-რმმ-ის, როგორც გაემ, ისე არა-გაემ შემცველი ნეირონების დენდრიტებზე (სურ 28 ). ენდოგენური ოპიოიდების გააქტივება იწვევს პარ-ის გაემ-ერგული ნეირონების შეკავებას და შესაბამისად მათი სამიზნე ნეირონების განშეკავებას, რაც განაპირობებს ანტინოციციფციას (Christie at al 2000), კერძოდ, პოსტსინაფსური  $\mu$ -ოპიოიდური რეცეპტორების გააქტივება ენდოგენური, თუ ეგზოგენური ოპიოიდებით, ააქტივებს G-ცილასთან-შეუღლებულ პოტენციალ-დამოკიდებულ კალიუმის არხებს, ან არაქიდონის მუავა/ფოსფოლიპაზაA2 მეორად მესენჯერულ გზებს. შედეგად კალიუმი გამოდის ტერმინალებიდან, ადგილი აქვს ტერმინალების ჰიპერპოლარიზაციას და პოტენციალ-დამოკიდებული კალციუმის არხების დახურვას. შესაბამისად მცირდება გაემ-ის გამოთავისუფლება ვენტროლატერალური პარ-ის ნეირონებზე და შედეგად ირთვება ტკივილის დადმავალი კონტროლის სისტემა და ხდება ამ დადმავალი ანტინოციციკტური გზების აქტივაცია (სურ 29, 30) (Christie, et al., 1999; 2000; Hack et al, 2003, Heinricher, Ingram, 2009).

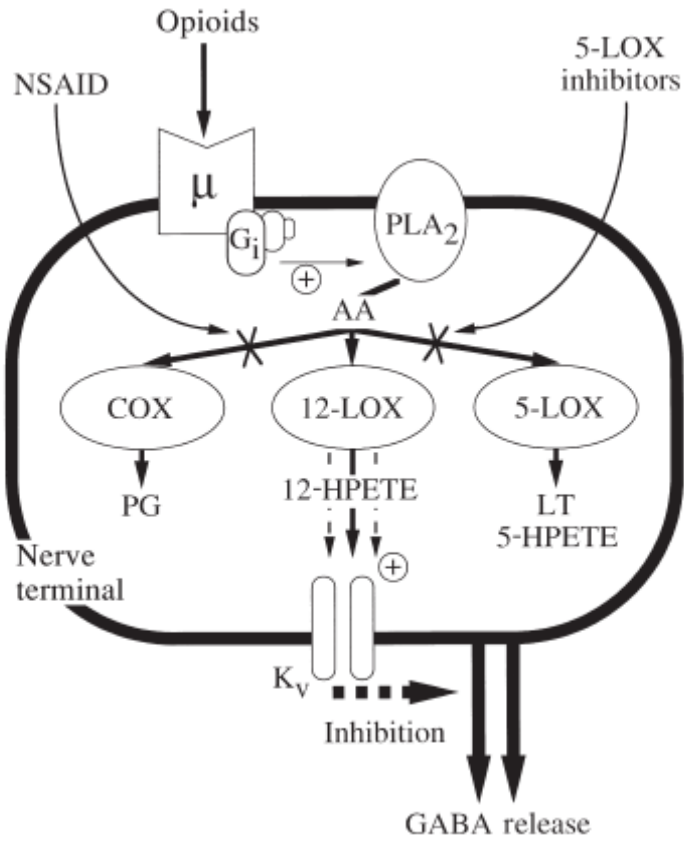
ზოგიერთი ავტორი გამოთქვამს მოსაზრებას, რომ პარ-ში არაოპიოიდური ანალგეტიკები ენდოგენური ოპიოიდების სინერგისტულად უნდა მოქმედებდნენ; ისინი ნეირონებში უნდა იწვევდნენ ოქსიგენაზების ბლოკირებას (სურ. 29,30), შედეგად პროდუცირდება დიდი რაოდენობით არაქიდონის მუავა 12-ლიპო-ოქსიგენაზური სისტემით და შესაბამისად მცირდება გაემ-ის გამოყოფა და აქტივდება ტკივილის დადმავალი კონტროლის სისტემა. თუმცა იწვევენ თუ არა პარ-ში მეტამიზოლისა და სხვა ასასწ-ების მიკროინექციები ციკლო-ოქსიგენაზური აქტივობის შეკავებას ჯერ კიდევ დასაზუსტებელია. მიუხედავად ამისა, რადგან ენდოგენური ანალგეზიური სისტემის სტრუქტურებში ასასწ-ს მიკროინექციის ეფექტებს ამცირებს იმავე უბანში ნალოქსონის მიკროინექცია, უნდა ვიფიქროთ, რომ ეს ფაქტი უკავშირდება ადგილობრივ (ლოკალურ) ენდოგენურ ოპიოიდებს (Tortorici, Vanegas, 2000; Heinricher, Ingram, 2009).

ჩვენი მონაცემები ეთანხმება ცენტრალური ნერვული სისტემის სუპრასპინალურ სტრუქტურებში ტკივილის მგრძობელობის რეგულაციის მექანიზმის შესახებ არსებულ შეხედულებას, რომლის თანახმად, ამ პროცესში მთავარ როლს უნდა ასრულებდეს ენდოგენური ოპიოიდური სისტემა. მოდულატორულ ფუნქციას ოპიოიდები და შესაძლოა ასასწ ასრულებენ

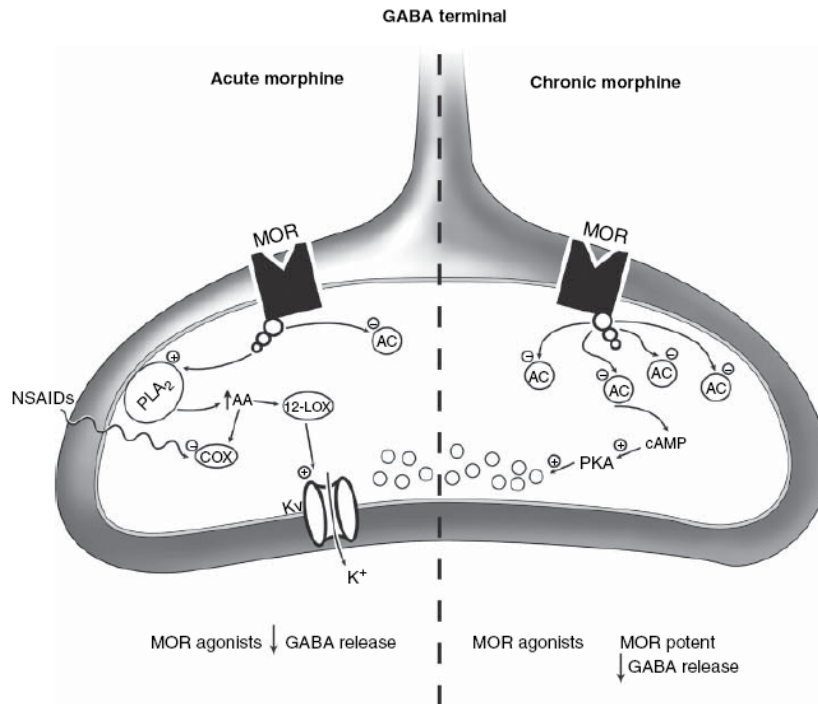
პრესინაფსურ დონეზე, ახდენენ რა ნეიროტრანსმიტერების გამოთავისუფლების ინჰიბირებას ნოციცეპტური სისტემის სინაფსებში (Tortorici, Vanegas, 2000; Heinricher, Ingram, 2009).



სურ. 28 ოპიოიდების აქტივობის უჯრედული მექანიზმი პარ-ში (Heinricher, Ingram, 2009).



სურ. 29 ოპიოიდებისა და ასასწ-ს ინტერაქტიულობის მექანიზმი ცნს-ის ნეირონულ ტერმინალებში. (Christie et al, 1999)



სურ.30 ასასწ-ს და ოპიოიდების მიერ გაემ-ის დაბლოკვის მექანიზმი. (Heinricher, Ingram, 2009).



## თავი 4. დასკვნები

1. არაოპიოიდური ტკივილგამაყუჩებელი წამლების ანალგეზიური ეფექტები ნაწილობრივ გამოწვეულია მათი მოქმედებით ცენტრალური ნერვული სისტემის (ცნს) სტრუქტურებზე.
2. ასასწ, როგორებიცაა კეტოროლაკი, მეტამიზოლი (ანალგინი), ლიზინ-აცეტილ-სალიცილატი (ლასა) და ქსეფოკამი, სისტემური შეყვანის პირობებში, ააქტივებენ ტკივილის დადმავალ მაკოტროლებელ სისტემას, და ამდენად აკავებენ ზურგის ტვინის ნოციციტურ რეფლექსებს.
3. მეტამიზოლისა და კეტოროლაკის და ქსეფოკამის ინტრაპერიტონეალური (ი.პ) ინექციით გამოწვეული შეკავება ხორციელდება დადმავალი ენდოგენური ოპიოიდურული წრის ჩართვით, რადგანაც ეს ეფექტი იბლოკება ნალოქსონის სისტემური შეყვანით.
4. მეტამიზოლის, კეტოროლაკისა და ქსეფოკამის განმეორებით ი.პ. ინექციებს მიჰყვარათ ანტინოციციტური ძალის პროგრესულ შემცირებამდე, რაც გამოიხატება ტოლერანტობაში მათ მიმართ და კროს-ტოლერანტობაში მორფინის ი.პ. ინექციის მიმართ.
5. ახალგაზრდა და ზრდასრული ასაკის ვირთაგვებში ტოლერანტობა სხვადასხვა დინამიკით ვითარდება. ახალგაზრდა ცხოველებში ეს მოვლენა ვითარდება უფრო სწრაფად და ექსპერიმენტის ბოლო დღეს ისინი ჰიპერალგეზიურები ხდებიან. როგორც ახალგაზრდა, ისე ზრდასრული მორფინ-ტოლერანტული ვირთაგვები კროსტოლერანტობას ავლენენ ასასწ-ების მიმართ.
6. ამიგდალას ცენტრალურ ბირთვში ასასწ-ების უნი- და ბილატერალური განმეორებითი მიკროინექციები იწვევენ ტოლერანტობას მათ მიმართ და კროსტოლერანტობას მორფინის მიმართ.
7. პერიაქუედუქტის რუხი ნივთიერების ვენტრო ლატერალურ ნაწილში ასასწ-ების განმეორებითი მიკროინექციების შედეგად ვითარდება ტოლერანტობა მათ მიმართ.
8. ნაკერის დიდ ბირთვში ასასწ-ების განმეორებითი მიკროინექციები იწვევენ ტოლერანტობას.
9. მოგრძო ტვინის როსტრო ვენტრალურ მიდამოში ასასწ-ების ანალგეზიური ეფექტი იბლოკება ოპიოიდური ანტაგონისტი ნალოქსონით.

## ლიტერატურა:

- Абзианидзе Е. В . Функциональная организация антиноцицептивной системы мозга. Докторская Диссертация. Тбилиси. 1990
- Abdelhamid E. E., Sultana M., Portoghese P. S., and Takemori A. E., Selective blockage of delta opioid receptors prevents the development of morphine tolerance and dependence in mice. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 1991, vol. 258, no. 1: 299–303.
- Abul-Husn N.S., Sutak M., Milne B., and Jhamandas K., Augmentation of spinal morphine analgesia and inhibition of tolerance by low doses of  $\mu$ - and  $\delta$ -opioid receptor antagonists. *British Journal of Pharmacology* 2007, vol. 151, no. 6: 877–887.
- Acevedo, H., Marquez, A.H., Vanegas, H. & Tortorici, V. In the PAG, the Selective Opioid Antagonist CTOP Blocks the Analgesia Induced by Dipyrone (Metamizol). 10th World Congress on Pain, San Diego, 2002. IASP Press, Seattle.
- Aggleton J.P., (ed) *The Amigdal: Neurobiological aspects of emotion, memory, mental dysfunction.* 1996, Wolley-Liss, New York
- Aimone LD, Gebhart GF. Stimulation-produced spinal inhibition from the midbrain in the rat is mediated by an excitatory amino acid neurotransmitter in the medial medulla. *J Neurosci* 1986; 6: 1803–13.
- Baccei M. and Fitzgerald M. Development of pain pathways and mechanisms, 2006 In: Wall and Mellzack's *Textbook of Pain*, Eds. McMahon S.B., Koltzenburg M., 5th ed. Elsevier London, 2006: 143-158.
- Basbaum A.I., Fields H.L. Endogenous pain control systems: Brainstem spinal Pathways and Endorphin Circuitry. *Annu Rev. Neurosci.*, 1984; 7:309-338.
- Bederson JB, Fields HL, Barbaro NM. Hyperalgesia during naloxone-precipitated withdrawal from morphine is associated with increased on-cell activity in the rostral ventromedial medulla. *Somatosens Mot Res* 1990;7:185–203.
- Behbehani MM. Effect of chronic morphine treatment on the interaction between the periaqueductal grey and the nucleus raphe magnus of the rat. *Neuropharmacology* 1981;20: 581–6
- Bernal S. A., Meyer M. M., Fossum E. N., Ingram, and Morgan M. M., Analgesic tolerance to microinjection of the  $\mu$ -opioid agonist S. L. DAMGO into the ventrolateral periaqueductal gray. *Neuropharmacology*, 2007, vol. 52, no. 8, 1580–1585,
- Bernard J. F. and Besson J. M. The spino(trigemino)pontoamygdaloid pathway: electrophysiological evidence for an involvement in pain processes. *J. Neurophysiol.*, 1990, 63: 473 – 490.
- Bernard J. F. and Besson J. M. The spino(trigemino)pontoamygdaloid pathway: electrophysiological evidence for an involvement in pain processes. *J. Neurophysiol.*, 1990, 63: 473 – 490.
- Bernard J. F., Huang G. F., Besson J. M. Nucleus centralis of the amygdala and the globus pallidus ventralis: electrophysiological evidence for an involvement in pain processes. *J. Neurophysiol.* 1992, 68, pp. 551– 569

- Bie B. and Pan Z. Z. Increased glutamate synaptic transmission in the nucleus raphe magnus neurons from morphine-tolerant rats *PLoS ONE* 2005, 3:1; doi: 10.1186/1744-8069.
- Bisogno, T., Ligresti, A. & Di Marzo, V. The endocannabinoid signalling system: aspects. *Pharmacol. Biochem. Behav* 2005., 81, 224–238.
- Bonica J. J. Definition and Taxonomy of pain. In: Bonica J.J. ,ed. *The management of pain*; 2<sup>nd</sup> ed; Philadelphia, Lea & Febiger, 1990, 12-35
- Brunton, L.L., Lazo, J.S. & Parker, K.L. 2006. *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 11 Edn. McGraw-Hill, New York.
- Budai D, Khasabov SG, Mantyh PW, Simone DA. NK-1 receptors modulate the excitability of ON cells in the rostral ventromedial medulla. *J Neurophysiol* 2007;97:1388–95
- Burstein R. and Potrebic S. Retrograde labeling of neurons in the spinal cord that project directly to the amygdala or the orbital cortex in the rat. *J. Comp Neurol.*, 1993, 335, pp. 469 – 485.
- Cahill C. M., McClellan K. A., Morinville A., et al., Immunohistochemical distribution of delta opioid receptors in the rat central nervous system: evidence for somatodendritic labeling and antigen-specific cellular compartmentalization. *The Journal of Comparative Neurology* 2001., vol. 440, no. 1:65–84,
- Cahill C. M., Morinville A., Lee M. C., Vincent., J.P., Collier B., and Beaudet A., Prolonged morphine treatment targets  $\delta$  opioid receptors to neuronal plasmamembranes and enhances  $\delta$ -mediated antinociception, *The Journal of Neuroscience*. 2001, vol.21, no. 19: 7598–7607.
- Carlsson K.H., Helmreih J. and Jurna J., Activation of inhibition from the periaqueductal grey matter mediates central analgesic effect of metamizol (dipyrone) *Pain*, 1986. 27: 373-390.
- Cavun S. and Millington W. R., Evidence that hemorrhagic hypotension is mediated by the ventrolateral periaqueductal gray region. *American Journal of Physiology*, 2001,vol. 281, no. 3, 747–752,.
- Cavun S., Goktalay G., and. Millington W. R, The hypotension evoked by visceral nociception ismediated by delta-opioid receptors in the periaqueductal gray. *Brain Research*, 2004.vol.1019, no. 1-2, 237–245.
- Cavun SResch, G. E., Evec A. D., Rapacon-Baker M. M., and Millington, Blockade of delta opioid receptors in the ventrolateral periaqueductal gray W. R. region inhibits the fall in arterial pressure evoked by hemorrhage,. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 2001, vol. 297, no. 2: 612–619.
- Chaouch A., Menétrey D., Binder D., Besson JM. Neurons at the origins of the medial component of the bulbopontine spinoreticular tract in the rat: an anatomical study using horseradish peroxidase retrograde transport. *J. Comp. Neurol.*, 1983, 214:309-320.
- Cheng ZF, Fields HL, Heinricher MM. Morphine microinjected into the periaqueductal gray has differential effects on 3 classes of medullary neurons. *Brain Res* 1986; 375: 57–65.

- Chieng B, Christie MD. Local opioid withdrawal in rat single periaqueductal gray neurons in vitro. *J Neurosci* 1996; 16: 7128–7136.
- Chieng B. and Christie M. J., Inhibition by opioids acting on  $\mu$ -receptors of GABAergic and glutamatergic postsynaptic potentials in single rat periaqueductal gray neurones in vitro. *British Journal of Pharmacology* 1994. vol. 113, no. 1: 303–309,
- Christie M.J., Vaughan C.W., Ingram S.L. Opioids, NSAIDs and 5-lipoxygenase inhibitors act synergistically in brain via arachidonic acid metabolism *Inflamm. Res.*, 1999, 48(1):
- Christie MJ, Connor M, Vaughan CW, Ingram SL, Bagley EE. [Cellular actions of opioids and other analgesics: implications for synergism in pain relief.](#) *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2000, 27(7):520-523.
- Clark F.M., Proudfit H.K. Projections of neurons in the ventromedial melulla to pontine catecholamine cell groups involved in the modulation on nociception. *Brain Res.*, 1991, 540- 544.
- Commons K. G. Translocation of presynaptic delta opioid receptors in the ventrolateral periaqueductal gray after swim stress. *The Journal of Comparative Neurology* 2003, vol. 464, no. 2: 197–207.
- Commons K. G., Beck S. G., Rudoy C., and Van Bockstaele E. J., Anatomical evidence for presynaptic modulation by the delta opioid receptor in the ventrolateral periaqueductal gray of the rat. *The Journal of Comparative Neurology* 2001, vol.430, no. 2, : 200–208,.
- Commons KG, Aicher SA, Kow LM, Pfaff DW. Presynaptic and postsynaptic relations of mu- opioid receptors to gamma-aminobutyric acid-immunoreactive and medullary-projecting periaqueductal gray neurons. *J Comp Neurol* 2000;419: 532–42.
- Craig A. D., Reiman, E. M., Evans A., and Bushnell M. C. Functional imaging of an illusion of pain. *Nature*, 1996, 384: 258 – 260.
- Craig AD. Distribution of Trigeminothalamic and spinothalamic lamina I Terminations in the macaque monkey. *J. Comp neurol* 2004 ; 477: 119-148.
- Davis, M. and Whalen P.J. The Amygdala: vigilance and emotion. *Mol. Psychiatry*, 2001, 6:13- 3 4.
- Dean C., Hemorrhagic sympathoinhibition mediated through the periaqueductal gray in the rat. *Neuroscience Letters* 2004, vol. 354, no. 1: 79–83.
- Dickenson A.H., Kieffer B., Opiates: Basic mechanisms . In: Wall and Mellzack’s Textbook of Pain, Eds. McMahon S.B., Koltzenburg M., 5th ed., Elsevier, London, 2006: 427-442.
- Dostrovsky J.O., Craig A. D., Ascending projection systems. In: Wall and Mellzack’s Textbook of Pain, Eds. McMahon S.B.,Koltzenburg.M ., 5th ed., Elsevier London, 2006: 187- 204.
- Dostrovsky J.O., Craig A.D. The Thalamus and Nociceptive Processing, *Science of Pain..A.I* Basbaum and M.C Bushnell eds. Elsevier, San Diego, 2009: 635-654.

- Dray A., Pharmacological modulation of Pain. In: Science of Pain, Eds. Basbaum A.I., Bushnell M. C., Elsevier, San Diego, 2009, pp795-820
- Duttaroy A, Kirtman R, Farrell F, Phillips M, Philippe J, Monderson T, Yoburn BC. The effect of cumulative dosing on the analgesic potency of morphine in mice. *Pharmacol Biochem Behav*, 1997; 58:67–71.
- Faber ES, Sah P. Calcium-activated potassium channels: multiple contributions to neuronal function. *Neuroscientist*. 2003 ;9(3):181-94
- Fairbanks CA, Wilcox GL. Spinal antinociceptive synergism between morphine and clonidine persists in mice made acutely or chronically tolerant to morphine. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 1999;288: 1107–1116.
- Fang FG, Haws CM, Drasner K, Williamson A, Fields HL. Opioid peptides (DAGO- enkephalin, dynorphin A(1–13), BAM 22P) microinjected into the rat brainstem: comparison of their antinociceptive effect and their effect on neuronal firing in the rostral ventromedial medulla. *Brain Res* 1989; 501:116–28.
- Fanselow M. S., The midbrain periaqueductal gray as a coordinator of action in response to fear and anxiety. In: *The Midbrain Periaqueductal Gray Matter: Functional, Anatomical, and Neurochemical Organization*, A. Depaulis and R. Bandler, Eds., 1991. Plenum Press, New York, NY, USA, 151–173
- Fields A.I., H.L. Endogenous pain control systems: Brainstem spinal pathways and endorphin circuitry. *Annu Rev. Neurosci.*, 1984; 7:309-338.
- Fields H. State-dependent opioid control of pain. *Nat Rev Neurosci*. 2004;**5**:565–575.
- Fields H.L Pain,. New York, McGraw-Hill, 1987
- Fields H.L., Basbaum A.I., Heinricher M.M. Central nervous system mechanisms of pain modulation. In: *Wall and Mellzack’s Textbook of Pain*, Eds. McMahon S.B., Koltzenburg M., 5th ed., Elsevier, London, 2006: 125-143.
- Fields HL, Heinricher MM, Mason P. Neurotransmitters in nociceptive modulatory circuits. *Annu Rev Neurosci* 1991;14: 219–45.
- Fields HL, Heinricher MM, Mason P. Neurotransmitters in nociceptive modulatory circuits. *Annu Rev Neurosci* 1991;14: 219–45
- Fields, H.L., Malick, A. & Burstein, R. Dorsal horn projection targets of on and off cells in the rostral ventromedial medulla. *J. Neurophysiol*. 1995, 74, 1742–1759.
- Fowler, C.J., Holt, S.C., Nilsson, O., Jonsson, K.O., Tiger, G. & Jacobsson,S.O.P. The endocannabinoid signaling system: pharmacological and therapeutic aspects. *Pharmacol. Biochem. Behav* 2005., 81, 248–262.
- Gardell LR, Vanderah TW, Gardell SE, Wang R, Ossipov MH, Lai J, et al. Enhanced evoked excitatory transmitter release in experimental neuropathy requires descending facilitation. *J Neurosci*. 2003;23:8370–9

Gauriau C and Bernard JF. Posterior triangular thalamic neurons convey nociceptive messages to the secondary somatosensory and insular cortices in the rat. *J Neurosci* 2004, 24 : 752-761.

[აურიაუ ჩ., ერნარდ ჟ.](#) A comparative reappraisal of projections from the superficial laminae of the dorsal horn in the rat: the forebrain. [ჟ ნომბ ეურლ.](#) 2004 1;468(1):24-56.

[აურიაუ ჩ., ერნარდ ჟ.](#) Pain pathways and parabrachial circuits in the rat. [სპ ჰესოლ.](#) 2002;87(2):251-8.

[აურიაუ ჩ., ერნარდ ჟ.](#) Pain pathways and parabrachial circuits in the rat. [სპ ჰესოლ.](#) 2002;87(2): 251-8.

Gebhart GF. Descending modulation of pain. *Neurosci Biobehav Rev.* 2004;**27**:729–737.

Gomes, A. Gupta, J. Filipovska, H. H. Szeto, J. E. Pintar, and L. A. Devi, A role for heterodimerization of  $\mu$ - and  $\delta$ - opiate receptors in enhancing morphine analgesia. *PNAS*, 2004. vol. 101, no. 14: 5135–5139,

Goncalves L, Almeida A, Pertovaara A. Pronociceptive changes in response properties of rostroventromedial medullary neurons in a rat model of peripheral neuropathy. *Eur J Neurosci* 2007; 26:2188–95.

Hack S. P., Bagley E. E., Chieng B. C. H., and Christie M. J. Induction of  $\delta$ -opioid receptor function in the midbrain after chronic morphine treatment. *The Journal of Neuroscience* 2005, vol.25, no. 12: 3192–3198,

Hack SP, Vaughan CW, Christie MJ. [Modulation of GABA release during morphine withdrawal in midbrain neurons in vitro.](#) *Neuropharmacology.* 2003, 45(5):575-584.

Hama AT, Fritschy JM, Hammond DL. Differential distribution of (GABA)<sub>A</sub> receptor subunits on bulbospinal serotonergic and nonserotonergic neurons of the ventromedial medulla of the rat. *J Comp Neurol* 1997;384: 337–48

He L, Fong J, von Zastrow M, Whistler JL. Regulation of opioid receptor trafficking and morphine tolerance by receptor oligomerization. *Cell* 2002;108:271–282.

Heinricher M.M., Tavares I., Leith J.L., Lumb BM. Descending control of nociception: Specificity, recruitment and plasticity. *Brain Res.Rev.*, 2009, 60:214-225.

Heinricher MM, Drasner K. Lumbar intrathecal morphine alters activity of putative nociceptive modulatory neurons in rostral ventromedial medulla. *Brain Res* 1991; 549: 338–341.

Heinricher MM, McGaraughty S. Analysis of excitatory amino acid transmission within the rostral ventromedial medulla: implications for circuitry. *Pain* 1998; 75: 247–55

Heinricher MM, Tortorici V. Interference with GABA transmission in the rostral ventromedial medulla: disinhibition of off-cells as a central mechanism of nociceptive modulation. *Neuroscience* 1994; 63: 533–46.

Helmstetter F. J. and Landeira-Fernandez J., Conditional hypoalgesia is attenuated by Naltrexone applied to the periaqueductal gray. *Brain Research* 1990, vol. 537, no. 1-2: 88–92

ელმსტეტიკერ ჟ, თერსჰნერ შ, ორე, ელგოწან შ. Antinociception following opioid stimulation of the basolateral amygdala is expressed through the periaqueductal gray and rostral ventromedial medulla. რაინ ლეს. 1998, 1;779(1-2):104-18

Henricher M.M., Ingram S.L. The brainstem and nociceptive modulation. In: Science of Pain.eds. Basbaum A.I., Bushnell M.C., Elsevier, San Diego, 2009: 593-626

Hernández N, Vanegas H. [Antinociception induced by PAG-microinjected dipyron \(metamizol\) in rats: involvement of spinal endogenous opioids.](#) Brain Res. 2001, 30;896(1-2):175-8.

Hernández-Delgadillo, G.P., Cruz, S.L. Endogenous opioids are involved in morphine and dipyron analgesic potentiation in the tail flick test in rats. Eur. J. Pharmacol., 2006, 546(1-3): 54-59.

Huang G. F., Besson J. M., Bernard J. F. Morphine depresses the transmission of noxious messages in the spino (trigemino)-ponto-amygdaloid pathway. Eur. J. Pharmacol., 1993, 230: 279 – 284.

Hunt S. P., Urch C.E., Pain, opiates and addiction. In: Wall and Mellzack's Textbook of Pain, Eds. McMahon S.B., Koltzenburg M., 5th ed., Elsevier, London, 2006: 349-359

Hunt SP. Molecular approaches to the study of pain. In: Villanueva L, Dickenson AH, Ollat H(Eds). The Pain Sistem in Normal and Pathological States: A Primer for Clinicians, Progress in Pain Research and Management. Vol. 31. Seattle: IASP Press, 2004:57-77.

Hurley R. W., Grabow T. S., Tallarida R. J., and Hammond D. L., Interaction between medullary and spinal  $\delta 1$  and  $\delta 2$  opioid receptors in the production of antinociception in the rat. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 1999, vol. 289, no. 2: 993–999,

Hurley RW, Banfor P, Hammond DL. Spinal pharmacology of antinociception produced by microinjection of mu or delta opioid receptor agonists in the ventromedial medulla of the rat. Neuroscience2003;118:789–96.

Ingram SL, Vaughan CW, Bagley EE, Connor M, Christie MJ. Enhanced opioid efficacy in Opioid dependence is caused by an altered signal transduction pathway. J Neurosci 1998;18: 269– 76.

Inoue M, Mishina M, Ueda H. Locus-specific rescue of GluRepsilon1 NMDA receptors in mutant mice identifies the brain regions important for morphine tolerance and dependence. J. Neurosci. 2003;23:6529–6536.

Jacquet, Y.F. & Lajtha, A. The periaqueductal gray: site of morphine analgesia and tolerance as shown by 2-way cross tolerance between systemic and intracerebral injections. Brain Res, 1976, 103, 501–513.

Janig W. and Levine J.D. Autonomic- endocrine- immune interactions in acute and chronic pain. In: Wall and Mellzack's Textbook of Pain, Eds. McMahon S.B.,Koltzenburg.M ., 5th ed., Elsevier London, 2006: 205-218.

Jasmin L., Burkey A. R., Card J. P., Basbaum A. I. Transneuronal labeling of a nociceptive pathway, the spino-trigemino-parabrachio-amygdaloid in the rat. J. Neurosci., 1997, 17: 3751 –3765.

Jensen T. S. and Yaksh T. L., I. Comparison of antinociceptive action of morphine in the periaqueductal gray, medial and paramedial medulla in rat. *Brain Research* 1986, vol. 363, no. 1: 99–113.

Jensen TS, Yaksh TL. Comparison of antinociceptive action of morphine in the periaqueductal gray, medial and paramedial medulla in rat. *Brain Res* 1986;363:99–113

Jones S.L. Dipyrone into the nucleus raphe magnus inhibits the rat nociceptive tail flick reflex. *Eur. J. Pharmacol.*, 1996, 318(1): 37-40

Kalyuzhny AE, Arvidsson U, Wu W, Wessendorf MW. Mu-opioid and delta-opioid receptors are expressed in brainstem antinociceptive circuits: studies using immunocytochemistry and retrograde tract-tracing. *J Neurosci* 1996;16: 6490–503.

Kalyuzhny AE, Wessendorf MW. Relationship of mu- and delta-opioid receptors to GABAergic neurons in the central nervous system, including antinociceptive brainstem circuits. *J Comp. Neurol* 1998;392: 528–47.

Keay K. A. and Bandler R., Deep and superficial noxious stimulation increases Fos-like immunoreactivity in different regions of the midbrain periaqueductal grey of the rat. *Neuroscience Letters*, vol. 1993,154, no. 1-2, 23–26,.

Keay K., Bandler R. Emotional and Behavioral significance of the pain signal and the role of the midbrain periaqueductal grey (PAG). In: *Science of Pain*, A. I. Basbaum & M.C. Bushnell eds., Elsevier, San Diego, 2009 : 627-634.

Kenshalo D.R., Douglass D.K. The role of cerebral cortex in the experience of pain. In: Bromm B.B., Desmedt J. E., eds. *Pain and the brain: from nociception to cognition*. New York, Raven Press, 1995, 21-34.

Kincaid W, Neubert MJ, Xu M, Kim CJ, Heinricher MM. Role for medullary pain facilitating neurons in secondary thermal hyperalgesia. *J Neurophysiol* 2006; 95: 33–41.

Kolesnikov YA, Jain S, Wilson R, Pasternak GW. Peripheral morphine analgesia: synergy with central sites and a target of morphine tolerance. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 1996;279: 502–506.

Krout KE, Loewy AD. Parabrachial nucleus projections to midline and intralaminar thalamic nuclei of the rat. *J Comp Neurol.* 2000; 18; 428(3):475-94

Lane DA, Patel PA, Morgan MM. Evidence for an intrinsic mechanism of antinociceptive tolerance within the ventrolateral periaqueductal gray of rats. *Neuroscience* 2005;135:227–234.

LeDoux J.E. Emotion circuits in the brain. *Annu. Rev. neurosci*, 2000, 23:155-84.

Li AH, Wang HL. G protein-coupled receptor kinase 2 mediates mu-opioid receptor desensitization in GABAergic neurons of the nucleus raphe magnus. *J Neurochem* 2001;77: 435–44.



Light A.R., Lee S., Spinal Cord Physiology of Nociception. In: Science of Pain..A.I Basbaum and M.C Bushnell eds. Elsevier, San Diego, 2009:311-330.

Lima D., Ascending pathways : Anatomy and Physiology. In: Science of Pain. A.I Basbaum And M.C Bushnell eds. Elsevier, San Diego, 2009: 477-526

Ling GS, Paul D, Simantov R, Pasternak GW. Differential development of acute tolerance to analgesia, respiratory depression, gastrointestinal transit and hormone release in a morphine infusion model. Life Sciences 1989;45:1627–1636.

Ma W. and Peschanski M. Spinal and trigeminal projections to the parabrachial nucleus in the rat: electron-microscopic evidence of a spino-ponto-amygdalian somatosensory pathway, Somatosens. Res., 1988, 5: 247 – 257.

[សណ្តែង](#), [ស្បែក](#) ។ The central nucleus of the amygdala contributes to the production of morphine antinociception in the rat tail-flick test. [ឧប្បត្តិសាស្ត្រ](#). 1995, 15(12):8199-213.

Mao J, Price DD, Mayer DJ. Mechanisms of hyperalgesia and morphine tolerance: a current view of their possible interactions. Pain. 1995;**62**:259–274

Maren S. Central and basolateral amygdala neurons crash the aversive conditioning party Theoretical comment on Rorick-Kehn and Steinmetz Behav Neurosci. 2005 119 (5): 1406-10.

Mayer D. J. Endogenous analgesia systems: Neural and behavioral mechanisms. Adv.In Pain Res. and Ther., 1979, 3: 385 – 410.

Mayer D.J., Liebeskind J.C., Pain reduction by focal electrical stimulation of the brain: an anatomical and behavioral analysis. Brain Res., 1974,68; 73-93.

McGaraughty S., Heinricher M. M. Microinjection of morphine into various amygdaloid nuclei differentially affects nociceptive responsiveness and RVM neuronal activity. Pain, 2002, 96: 153 – 162.

McNally GP. Pain facilitatory circuits in the mammalian central nervous system: their behavioral significance and role in morphine analgesic tolerance. Neurosci Biobehav Rev. 1999;**23**:1059–1078.

Melzack R., Casey K.L. Sensory, motivational, and central control determinants of pain. In: Kenshalo D.R., Melzack R., eds. The skins senses, Springfield, Charles C. Thomas. 1968, 423- 443

Melzack R., Wall P.D The challenge of pain,. New York, Basic books, 1983

Mense S., Anatomy of Nociceptors. In: Science of Pain..A.I. Basbaum and M.C Bushnell eds. Elsevier, San Diego, 2009: 11-42.

Merskey H; Bogduk N Classification of chronic pain.. (Eds) Seattle, IASP Press, 1994.

Meyer P.I J, Fossum E. N., Ingram S. L., and Morgan M. M.. Analgesic tolerance to microinjection of the  $\mu$ -opioid agonist DAMGO into the ventrolateral periaqueductal gray Neuropharmacology. 2007; 52(8): 1580–1585

Meyer R.A Ringkamp M. Campbell J. N and Srinivasa N. R. Peripheral mechanisms of cutaneous. In: Wall and Mellzack's Textbook of Pain, Eds. McMahon S.B., Koltzenburg M., 5th ed., Elsevier, London, 2006: 3-35

Millan M.J. Descending control of pain. Prog. Neurobiol., 2002.66: 355-474.

Moreau, J.-L. & Fields, H.L. Evidence for GABA involvement in midbrain control of medullary neurons that modulate nociceptive transmission. Brain Res. 1986, 397, 37-46.

Morgan M. M. and Carrive P., Activation of the ventrolateral periaqueductal gray reduces locomotion but not mean arterial pressure in awake, freely moving rats. Neuroscience 2001., vol. 102, no. 4; 905-910,

Morgan M. M., Kelsey L., Whittier A., Deborah M. Hegarty A, Sue A. A. Periaqueductal gray neurons project to spinally projecting GABAergic neurons in the rostral ventromedial medulla. Pain 140. 2008; 376-386.

Morgan M., Clayton C. C. Boyer-Quick J. S., Differential susceptibility of the PAG and RVM to tolerance to the antinociceptive effect of morphine in the rat. Pain 113, 2005: 91-98

Morgan MM, Clayton CC, Lane DA. Behavioral evidence linking opioid-sensitive GABAergic neurons in the ventrolateral periaqueductal gray to morphine tolerance. Neuroscience 2003;118:227-232.[PubMed: 12676152]

Morgan MM, Fields HL. Activity of nociceptive modulatory neurons in the rostral ventromedial medulla associated with volume expansion-induced antinociception. Pain 1993;52:1-9.

Morgan MM, Fossum EN, Levine CS, Ingram SL. Antinociceptive tolerance revealed by cumulative intracranial microinjections of morphine into the periaqueductal gray in the rat. Pharmacol Biochem Behav 2006 ;85:214-219.

Morgan MM, Heinricher MM, Fields HL. Circuitry linking opioid-sensitive nociceptive modulatory systems in periaqueductal gray and spinal cord with rostral ventromedial medulla. Neuroscience 1992;47:863-71

Morgan MM, Whitney PK, Gold MS. Immobility and flight associated with antinociception produced by activation of the ventral and lateral/dorsal regions of the rat periaqueductal gray. Brain Res 1998;804:159-66.

Morgan MM, Whitney PK. Immobility accompanies the antinociception mediated by the rostral-ventromedial medulla of the rat. Brain Res 2000;872:276-81.

Morgan MM, Whitney PK. Immobility accompanies the antinociception mediated by the rostral ventromedial medulla of the rat. Brain Res. 2000 28;872(1-2):276-81.

Morgan, M.D., Susan A. L., Ingram, and MacDonald J. C., Behavioral Consequences of Delta-Opioid Receptor Activation in the Periaqueductal Gray of Morphine Tolerant Rats. J Neural Plasticity 2009, Article ID 516328, 7 pages.

Morinville A., Cahill C. M., Esdaile M. J. et al., Regulation of  $\delta$ -opioid receptor trafficking via  $\mu$ -opioid receptor stimulation: evidence from  $\mu$ -opioid receptor knock-out mice. *The Journal of Neuroscience*, 2003.vol. 23, no. 12: 4888–4898,

Moskowitz AS, Goodman RR. Autoradiographic analysis of  $\mu_1$ ,  $\mu_2$ , and delta opioid binding in the central nervous system of C57BL/6BY and CXBK (opioid receptor-deficient) mice. *Brain research* 1985;360:108–116.

Neugebauer V. The amigdala: Different pains, different mechanisms. *Pain*, 2007 12. 1-2.

Newman H. M., Stevens R. T., Apkarian A. V. Direct spinal projections to limbic and striatal areas: anterograde transport studies from the upper cervical spinal cord and the cervical enlargement in squirrel monkey and rat. *J. Comp. Neurol.* 1996, 365: 640 – 658.

Oliveira M.A. and Prado W.A. Role of PAG in the antinociception evoked from the medial or central amygdala in rats. *Brain Research Bulletin*, 2001, 54:1 55-63.

Oliveras JL, Hosobuchi Y, Guilbaud G, Besson JM. Analgesic electrical stimulation of the feline nucleus raphe magnus: development of tolerance and its reversal by 5-HTP. *Brain Res* 1978;146: 404– 9.

Osborne PB, Vaughan CW, Wilson HI, Christie MJ. Opioid inhibition of rat periaqueductal grey neurones with identified projections to rostral ventromedial medulla in vitro. *J Physiol* 1996; 490: 383-9.

Ossipov M. H., Kovelowski C. J., Nichols M. L., Hruby, and Porreca F., Characterization of supraspinal antinociceptive actions of opioid V. J. delta agonists in the rat. *Pain*, 1995. vol. 62, no.

Pan Z, Hirakawa N, Fields HL. A cellular mechanism for the bidirectional pain-modulating actions of orphanin FQ/nociceptin. *Neuron*. 2000;**26**:515–522.

Pan ZZ, Tershner SA, Fields HL. Cellular mechanism for anti-analgesic action of agonists of receptor. *Nature*. 1997;**389**:382–385.

Pan ZZ, Williams JT, Osborne PB. Opioid actions on single nucleus raphe magnus neurons from rat and guinea-pig in vitro. *J Physiol*. 1990; **427**:519–532.

Paronis CA, Holtzman SG. Development of tolerance to the analgesic activity of  $\mu$ - agonists after continuous infusion of morphine, meperidine or fentanyl in rats. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics* 1992;262:1–9.

Pasternak GW. Insights into  $\mu$  opioid pharmacology the role of  $\mu$  opioid receptor subtypes. *Life Sciences* 2001; 68: 2213–2219.

Paul D, Bodnar RJ, Gistrak MA, Pasternak GW. Different  $\mu$  receptor subtypes mediate spinal and supraspinal analgesia in mice. *European Journal of Pharmacology* 1989;168: 307–314.

[ავლთვიც ძე, ჩოლოქერ](#), [ოღნარ ლე](#). Opioid antagonists in the periaqueductal gray inhibit morphine and beta-endorphin analgesia elicited from the amygdala of rats. [რსიბ ლეს](#). 1996, 25;741(1-2):13-26.

Paxinos G., Watson C.. The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates. Academic Press, San Diego, 1997.

Pernia-Andrade A.J., Tortorici V., Venegas H. Induction of opioid tolerance by lysine-acetylsalicylate in rats. Pain, 2004, 111(1/2): 191-200

Petrovicki P. Thalamic afferents from the brain stem. An experimental study using retrograde single and double labelling with HRP and iron-dextran in the rat. I. medial and lateral reticular formation. J. Hirnforsch. 1990, 31: 359 – 374.

Phelps EA, LeDoux JE. Contributions of the amygdala to emotion processing: from animal models to human behavior. Neuron. 2005 Oct 20;48(2):175-87.

Pick CG, Paul D, Pasternak GW. Comparison of naloxonazine and beta-funaltrexamine antagonism of mu 1 and mu 2 opioid actions. Life Sciences 1991;48: 2005–2011.

Pinault D. A novel single-cell staining procedure performed in vivo under electrophysiological control: morpho-functional features of juxtacellularly labeled thalamic cells and other central neurons with biocytin or Neurobiotin. J Neurosci Methods 1996; 65: 113–36.

Pong, S.F., Demuth, S.M., Kinney, C.M., Deegan, P., Prediction of human analgesic dosages of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) from analgesic ED50 values in mice. Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. 1985, 273, 212–220.

Porreca F, Heyman JS, Mosberg HI, Omnaas JR, Vaught JL. Role of mu- and delta- receptors in the supraspinal and spinal analgesic effects of [D-Pen2, D-Pen5] enkephalin in the mouse. The Journal of pharmacology and experimental therapeutics 1987;241:393–400.

Porreca F, Ossipov MH, Gebhart GF. Chronic pain and medullary descending facilitation. Trends Neurosci. 2002;25:319–325

Potrebic SB, Fields HL, Mason P. Serotonin immunoreactivity is contained in one physiological cell class in the rat rostral ventromedial medulla. J Neurosci 1994;14: 1655–65.

Praag V. H, Frenk H. The role of glutamate in opiate descending inhibition of nociceptive spinal reflexes. Brain Res 1990;524: 101–105.

Raja SN, Choi Y, Asano Y, Holmes C, Goldstein DS. Arteriovenous differences in plasma concentrations of catechols in rats with neuropathic pain. Anesthesiology. 1995; 83(5):1000-8

Reichling DB, Basbaum AI. Contribution of brainstem GABAergic circuitry to descending antinociceptive controls: I. GABAimmunoreactive projection neurons in the periaqueductal gray and nucleus raphe magnus. J Comp Neurol 1990;302: 370–7.

Reinolds D.V. Surgery in the rat during electrical analgesia induced by focal brain stimulation. Science, 1969,164: 444-445.

Ren K., Dubner R. Descending control mechanisms. In: Science of Pain, Eds. Basbaum A.I., Bushnell M.C., Elsevier, San Diego, 2009: 723-762

Ribeiro-da-Silva A. , De Konink Y., Morphological and Neurochemical Organization of the SpinalDorsal Horn. In: Science of Pain..A.I. Basbaum and M.C. Bushnell eds. Elsevier, San Diego,2009: 279-310

Rittner H.L., Machelska H.,and Stein C. Immune System, Pain and Analgezia In: Science of Pain A.I Basbaum and M.C Bushnell eds. Elsevier, San Diego, 2009: 407-428.

ღიზგი თ., ნნის, ეპბეპანი, შპიპლეე თ. Connections between the central nucleus of the amygdala and the midbrain periaqueductal gray: topography and reciprocity. ქ ხომპ ეურელ. 1991, 1;303(1):121-31

Rodgers R. J. Influence of intra-amygdaloid opiate injections on shock thresholds, tail flick latencies and open field behaviour in rats. Brain Res., 1978, 153: 211 – 216

Roerig SC, Fujimoto JM, Franklin RB, Lange DG. Unidirectional non-cross-tolerance (UNCT) in rats and an apparent dissociation between narcotic tolerance and physical dependence. Brain research 1985;327:91–96.

Rossi G. C., Pasternak G. W., and Bodnar R. J.,  $\mu$  and  $\delta$  opioid synergy between the periaqueductal gray and the rostro-ventralmedulla. Brain Research, 1994.vol. 665, no. 1: 85–93,

Rossi GC, Pasternak GW, Bodnar RJ. Synergistic brainstem interactions for morphine analgesia. Brain research 1993;624: 171–180.

Sari Youssef, Serotonin<sub>1B</sub> receptors: from protein to physiological function and behavior". Neuroscience & Biobehavioral Reviews 2004 **28** (6): 565–582

Schug S.A., , Gandham N., Opioids; clinical use. In: Wall and Mellzack's Textbook of Pain, Eds. McMahon S.B., Koltzenburg M., 5th ed., Elsevier, London, 2006: 443-457.

Sensoty mechanisms of the spinol cord. Willis WD Jr, Coggeshall RE. New York: Springer, 2003. Simpson B.A., Meyerson B.J.and Linderoth B., Spinol cord and brain stimulation In: Wall and Mellzack's Textbook of Pain, Eds. McMahonS.B.,Koltzenburg.M ., 5th ed. Elsevier London,, 2006 : 563-582.

შოუცოაკ ე., დვოკატი ბ. Tolerance to morphine microinjections in the periaqueductal gray (PAG) induces tolerance to systemic, but not intrathecal morphine Brain Res. 1987 27; 424 (2):311-9.

Tershner Sh. A. and Helmstetter F. J. Antinociception produced by mu-opioid receptor activation in the amygdala is partly dependent on activation of mu-opioid and neurotensin receptors in the ventral periaqueductal gray. Brain Research, 2000, 865:1: 17-26.

Thorat S. N. and Hammond D. L., Modulation of nociception by microinjection of *Delta-1* and *Delta-2* opioid receptor ligands in the ventromedial medulla of the rat. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 1997 vol. 283, no. 3: 1185–1192.

Todd AJ. Anatomy of primary afferents and projection neurons in the rat spinal dorsal horn with particular emphasis on substantia P and the neurokinin 1 receptor. *Exp. Physiol* 2002; 87: 245-249.

Todd J., Koerber H. R., Neuroanatomical substrates of spinal nociception. In: Wall and Mellzack's Textbook of Pain, Eds. McMahon S.B., Koltzenburg M., 5th ed., Elsevier London, 2006: 73-90.

Tortorici V, Morgan MM, Vanegas H. Tolerance to repeated microinjection of morphine into the periaqueductal gray is associated with changes in the behavior of off- and on-cells in the rostral ventromedial medulla of rats. *Pain* 2001;89: 237-44.

Tortorici V, Morgan MM. Comparison of morphine and kainic acid microinjections into identical PAG sites on the activity of RVM neurons. *J Neurophysiol* 2002; 88: 1707-15.

Tortorici V, Robbins CS, Morgan MM. Tolerance to the antinociceptive effect of morphine microinjections into the ventral, but not lateral dorsal PAG of the rat. *Behav Neurosci* 1999;113: 833-9.

თორტორიცი V, ვანეგას. Anti-nociception induced by systemic or PAG-microinjected lysine-acetylsalicylate in rats. Effects on tail-flick related activity of medullary off- and on-cells. ევროპული ჟურნალი. 1995 1;7(9):1857-65.

Tortorici V, Vanegas H. Putative role of medullary off- and on-cells in the antinociception produced by dipyrone (metamizol) administered systemically or microinjected into PAG. *Pain* 1994; 57: 197-205.

Tortorici V., Aponte Y., Acevedo H., Nogueira L., and Vanegas H., Tolerance to non-opioid analgesics in PAG involves unresponsiveness of medullary pain-modulating neurons in male rats *European Journal of Neuroscience*, 2009 .Vol. 29, pp. 1188-1196,

Tortorici V., Nogueira L., Salas R., Venegas H. Involvement of local cholecystokinin in the tolerance induced by morphine microinjections into the periaqueductal gray of rats. *Pain*, 2003, 102(1): 9-16.

Tortorici V., Vanegas H. Opioid tolerance induced by metamizol (dipyrone) microinjections into the periaqueductal gray of rats. *Eur. J. Neurosci.*, 2000, 12(11): 4074-4080.

Tortorici, V., Morgan, M.M. & Vanegas, H. Tolerance to repeated microinjection of morphine into the periaqueductal gray is associated with changes in the behavior of off- and on-cells in the rostral ventromedial medulla. *Pain*, 2001, 89, 237-244

Tortorici, V., Nogueira, L., Aponte, Y. & Vanegas, H. Involvement of cholecystokinin in the opioid tolerance induced by dipyrone (metamizol) microinjections into the periaqueductal gray matter of rats. *Pain*, 2004, 112, 113-120.

Tortorici, V., Vasquez, E. & Vanegas, H. Naloxone partial reversal of the antinociception produced by dipyrone microinjected in the periaqueductal gray of rats. Possible involvement of medullary off- and on-cells. *Brain Res*, 1996., 725, 106-110.

Treede R. D., Apkarian A.V., Nociceptive processing in the cerebral cortex. In: *Science of Pain*, A. I. Basbaum & M.C. Bushnell eds., Elsevier, San Diego, 2009: 669-697.

Treede R.D., Kenshalo D.R., Gracely R., Jones A.K.P. Cortical representation of pain. *Pain*, 1999, 79; 105-111.

Trujillo KA, Akil H. Inhibition of morphine tolerance and dependence by the NMDA receptor antagonist MK-801. *Science*. 1991;251:85-87.

Tsagareli M.G. Neurobiological Basis of Pain: Review. *Georgian journal of Neurosciences* 2005, 1 (4), 69-82.

Tsagareli M.G., Tsiklauri N., Lagidze T., Gurtskaia G., Berishvili V., Abzianidze E., Tolerance induction by non-opioid analgesics in rats. *Proc. Georgian Acad. Sci. Biol. Series A*, 2005, Vol.31, No.6: 903-909

Tseng LF, Lin JJ, Collins KA. Partial antinociceptive cross-tolerance to intracerebroventricular betaendorphin in mice tolerant to systemic morphine. *European journal of pharmacology* 1993;241:63-70.

Tsiklauri N, Nozadze I, Gurtskaia G, Berishvili V, Abzianidze E, Tsagareli M.G. Tolerance induced by non-opioid analgesic microinjections into rat's periaqueductal gray and nucleus raphe. *Georgian Med. News*, 2010, Vol. 17, No. 3(180), pp. 47-55

Tsiklauri N., Gurtskaia G., Tsagareli M.G. Is endogenous opioid system involved in non-opioid analgesics tolerance? *Georgian Med News*, 2006, No 8(137), pp. 121-125

Tsiklauri N., Kiteishvili D., Tsagareli M.G. Examination of ketorolac antinociception in Rats. *Bull. Georgian Acad. Sci.*, 2005, Vol.172, No.3, 534-536

Tsiklauri N., Lagidze T., Gurtskaia G., Berishvili V., Abzianidze E., Tsagareli M.G. Investigation of analgine (metamizol) tolerance in rats. *Proc. Georgian Acad. Sci., Biol. Series A*, 2005, Vol.31, No.4, 607-611.

Tsiklauri N., Nozadze I., Gurtskaia G., Abzianidze E. Tsagareli M.G. Tolerance induced by non-opioid analgesic microinjections into the central nucleus of amygdala of rats. *Bull. Georgian National Acad. Sci.*, 2008, New Series, Vol. 2, No.3, pp. 129-133.

Tsiklauri N., Nozadze I., Gurtskaia G., Kandelaki R., Abzianidze E. Tsagareli M.G. Evidence for tolerance effects induced by non-opioid analgesics microinjected into the central nucleus of amygdala in the rat hot plate test. *Bull. Georgian National Acad. Sci.*, 2009, New Series, Vol. 3, No. 2/ 141-146.

Tsiklauri N., Tsagareli M.G. Non-opioid-induced tolerance in rats. *Neurophysiology*, 2006, Vol. 38, No.4, 370-373.

Tsiklauri N., Tsagareli M.G. Study of analgine (metamizol) antinociceptive action in rats. *Bull. Georgian Acad. Sci.*, 2005, Vol.171, No.3, 530-532.

Tsiklauri N., Tsagareli M.G. Study of xefocam antinociception in rats. *Bull. Georgian Acad. Sci.*, 2006, Vol.174, No.3, 496-499.

Vagg D. J., Bandler R., and Keay K. A., Hypovolemic shock: critical involvement of a projection from the ventrolateral periaqueductal gray to the caudal midline medulla. *Neuroscience* 2008, vol. 152, no. 4: 1099–1109.

Vanderah TW, Suenaga NM, Ossipov MH, Malan TPJ, Lai J, Porreca P.T. Descending facilitation from the rostral ventromedial medulla mediates opioid-induced abnormal pain and antinociceptive tolerance. *J Neurosci* 2001;21:279–86.

Vanegas H., Tortorici V. Opioidergic effects of non-opioid analgesics on the central nervous system. *Cell. Mol. Neurobiol.*, 2002, 22(5-6): 655-661.

Vanegas H., Tortorici V., Eblen-Zajjur A., Vasques E.; PAG-microinjected dipyrene (metamizol) inhibits responses of spinal dorsal horn neurons to natural noxious stimulation in rats. *Brain Res.*, 1997; 759, 171-174 . ,

Vanegas, H. & Schaible, H.-G. 2001 Prostaglandins and cyclooxygenases in the spinal cord. *Prog. Neurobiol.*, 64, 327–363.

Vanegas, H. & Tortorici, V. Opioidergic effects of non-opioid analgesics on the central nervous system. *Cell. Mol. Neurobiol.*, 2002, 22, 655–661.

Vanegas, H. & Tortorici, V. The periaqueductal gray as critical site for antinociception and tolerance induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs. In Maione, S. & Di Marzo, V. (Eds), *Neurotransmission in the Antinociceptive Descending Pathway*. Research Signpost, Kerala 2007, 69–80

Vanegas, H., Barbaro, N.M. & Fields, H.L. Tail-flick related activity in medullospinal neurons. *Brain Res.* 1984, 321, 135–141.

Vaughan CW, Christie MJ. Presynaptic inhibitory action of opioids on synaptic transmission in the rat periaqueductal grey in vitro. *J Physiol* 1997;498: 463–72.

Vaughan CW, Ingram SL, Connor MA, Christie MJ. How opioids inhibit GABA-mediated neurotransmission. *Nature* 1997; 390: 611–614.

Vaughan, C.W. Enhancement of opioid inhibition of GABAergic synaptic transmission by cyclooxygenase inhibitors in rat periaqueductal grey neurones. *Br. J. Pharmacol.* 1998, 123, 1479–1481.  
Vaughan, C.W., Connor, M., Bagley, E.E. & Christie, M.J. Actions of cannabinoids on membrane properties and synaptic transmission in rat periaqueductal gray neurons in vitro. *Mol. Pharmacol.*, 2000. 57, 288–295.

Vazquez-Rodriguez, E., Escobar, W., Ramirez, K., Avila, C. & Vanegas, H. The Antihyperalgesic Effect of PAG-Microinjected Metamizol is Mediated by Endocannabinoids in the PAG-RVM Axis. 12th World Congress on Pain, Glasgow, IASP Press, Seattle, 2008 Abstract no. 2515

Vekovischeva OY, Zamanillo D, Echenko O, Seppala T, Uusi-Oukari M, Honkanen A, Seeburg PH, Sprengel R, Korpi ER. Morphine-induced dependence and sensitization are altered in mice deficient in AMPA-type glutamate receptor-A subunits. *J Neurosci.* 2001;21:4451–4459.



Vera-Portocarrero LP, Xie JY, Kowal J, Ossipov MH, King T, Porreca F. Descending facilitation from the rostral ventromedial medulla maintains visceral pain in rats with experimental pancreatitis. *Gastroenterology* 2006; 130: 2155–64.

Walker EA, Young AM. Differential tolerance to antinociceptive effects of mu opioids during repeated treatment with etonitazene, morphine, or buprenorphine in rats. *Psychopharmacology* 2001;154:131–142

Walker J.S. *Clin. Exp. Pharmacol. J. Physiol.*, 1995,22: 855-860.

Walker P. and Carrive P., Role of ventrolateral periaqueductal gray neurons in the behavioral and cardiovascular responses to contextual conditioned fear and poststress recovery. *Neuroscience* 2003, vol. 116, no. 3: 897–912.

Wang H, Wessendorf MW. Mu- and delta-opioid receptor mRNAs are expressed in periaqueductal gray neurons projecting to the rostral ventromedial medulla. *Neuroscience* 2002;109: 619–34.

Wessendorf, M.W., Vaughan, C.W. & Vanegas, H. Rethinking the PAG and RVM: supraspinal modulation of nociception by opioids and nonopioids. In: Flor, H., Kalso, E. & Dostrovsky, J.O. (Eds), *Dostrovsky. Proceedings of the 11th World Congress on Pain. IASP Press, Seattle. 2006: 311–320*

Widdowson P. S., Griffiths E. C. and Slater P., Body temperature effects of opioids administered into the periaqueductal grey area of rat brain. *Regulatory Peptides*, 1983, vol. 7, no. 3, 259–267,

Wiklund L, Behzadi G, Kalen P, Headley PM, Nicolopoulos LS, Parsons CG, et al. Autoradiographic and electrophysiological evidence for excitatory amino acid transmission in the periaqueductal gray projection to nucleus raphe magnus in the rat. *Neurosci Lett* 1988;93: 158–63.

Willis W.D *The pain system*,. Basel, Karger, 1985

Willis WD Jr, Zhang X, Honda CN, Giesler GJ Jr. A critical review of the role of the proposed VMpo nucleus in pain. *J Pain* 2002, 3:79-94.

Willis WD Jr. Spinothalamocortical processing of Pain. In: Villanueva L, Dickenson AH, Ollat .*The Pain System in Normal and Pathological States: A Primer for Clinicians, Progress in Pain Research and Management. Vol. 31. Seattle: IASP Press, 2004:155-178.*

Winkler CW, Hermes SM, Chavkin CI, Drake CT, Morrison SF, Aicher SA. Kappa opioid receptor (KOR) and GAD67 immunoreactivity are found in OFF and NEUTRAL cells in the rostral ventromedial medulla. *J Neurophysiol* 2006;96: 3465–73.

Yaksh TL, Yeung JC, Rudy TA. Systematic examination in the rat of brain sites sensitive to the direct application of morphine: observation of differential effects within the periaqueductal gray. *Brain Res* 1976; 114:83.

Yang K, Ma WL, Feng YP, Dong YX, Li YQ. Origins of GABA(B) receptor-like immunoreactive terminals in the rat spinal dorsal horn. *Brain Res Bull* 2002;58: 499–507.

Zald DH. The human amygdala and the emotional evaluation of sensory stimuli. *Brain Res Brain Res Rev.* 2003 Jan;41(1):88-123.

Zhang D., Carlton S.M., Sorkin L.S., Willis W.D. Collaterals of primate spinothalamic tract neurons to the periaqueductal gray. *J. Comp. Neurol.* 1990; 296 :277-290

Zimmermann, M., Ethical guidelines for investigations of experimental pain in conscious animals. *Pain*, 1983, 16(2): 109-110.

Zubieta J, K., Smith Y. R., Bueller J. A. et al. Regional mu-opioid receptor regulation of sensory and affective dimensions of pain. *Science*, 2001, 293: 31 – 315.

Zubieta J-K., Forebrain Opiates. In. *Science of Pain*, Eds. Basbaum A.I., Bushnell M. C., Elsevier, San Diego, 2009: 821-832.

შრომების სია:

1. **Tsiklauri N.**, Viatchenko-Karpinski V., Voitenko N., Tsagareli M.G. Non-opioid tolerance in juvenile and adult rats. *European J. Pharmacol.*, 2010, Vol. 629, Nos. 1-3, pp. 68-72.
2. Klein A.H., Sawyer C.M., Iodi Carstens M., Tsagareli M.G., **Tsiklauri N.**, Carstens E. Topical application of L-menthol induces heat analgesia, and a biphasic effect on cold sensitivity in rats. *Behav. Brain Research.*, 2010, Vol. 212, No.2, pp. 179-186.
3. Tsagareli M.G., **Tsiklauri N.**, Zannotto K.L., Iodi Carstens M., Klein A.H., Gurtskaia G., Sawyer C.M., Abzianidze E., Carstens E. Behavioral evidence of heat hyperalgesia and mechanical allodynia induced by intradermal cinnamaldehyde in rats. *Neurosci. Letters*, 2010, Vol. 473, No.3, pp. 233-236.
4. **Tsiklauri N.**, Nozadze I, Gurtskaia G, Berishvili V, Abzianidze E, Tsagareli M.G. Tolerance induced by non-opioid analgesic microinjections into rat's periaqueductal gray and nucleus raphe. *Georgian Med. News*, 2010, Vol. 17, No. 3(180), pp. 47-55.
5. Tsagareli M.G., **Tsiklauri N.**, Gurtskaia G., Nozadze I., Kandelaki R., Abzianidze E. The central nucleus of amygdala is involved in tolerance to the antinociceptive effect of NSAIDs. *Inter. J. Health*, 2010, Vol.2, No.1, pp. 64-68.
6. Tsagareli M.G., **Tsiklauri N.**, Gurtskaia G., Nozadze I., Kandelaki R., Abzianidze E. Tolerance effects induced by NSAIDs microinjections into the central nucleus of the amygdala in rats. *Neurophysiology*, 2009, Vol. 41, No.6, pp. 404-408.
7. **Tsiklauri N.**, Nozadze I., Gurtskaia G., Kandelaki R., Abzianidze E. Tsagareli M.G. Evidence for tolerance effects induced by non-opioid analgesics microinjected into the central nucleus of amygdala in the rat hot plate test. *Bull. Georgian National Acad. Sci.*, 2009, New Series, Vol. 3, No. 2, pp. 141-146. [www.science.org.ge]
8. Цагарели М.Г., **Циклаური Н.Д.**, Гурцкая Г.П., Нозадзе И.Р., Канделаки Р.А., Абзианидзе Е.В. Эффекты толерантности, индуцированные микроинъекциями нестероидных противовоспалительных агентов в центральное ядро амигдалы крыс. *Нейрофизиология*, 2009, т. 41, № 6, с. 476-482.
9. **Tsiklauri N.**, Nozadze I., Gurtskaia G., Abzianidze E. Tsagareli M.G. Tolerance induced by non-opioid analgesic microinjections into the central nucleus of amygdala of rats. *Bull. Georgian National Acad. Sci.*, 2008, New Series, Vol. 2, No.3, pp. 129-133 [www.science.org.ge]
10. **Tsiklauri N.**, Gurtskaia G., Tsagareli M.G. Study of non-opioid analgesic tolerance in young and adult rats. *Georgian Med News*, 2008, No 5(158), pp. 40-44.
11. Tsiklauri N., Tsagareli M.G. Non-opioid-induced tolerance in rats. *Neurophysiology*, 2006, Vol. 38, No.4, pp.370-373.
12. **Tsiklauri N.**, Tsagareli M.G. Study of xefocam antinociception in rats. *Bull. Georgian Acad. Sci.*, 2006, Vol.174, No.3, pp. 496-499. [www.science.org.ge]
13. **Tsiklauri N.**, Gurtskaia G., Tsagareli M.G. Is endogenous opioid system involved in non-opioid analgesics tolerance? *Georgian Med News*, 2006, No. 8(137), pp. 121-125
14. Tsagareli M.G., **Tsiklauri N.**, Lagidze T., Gurtskaia G., Berishvili V., Abzianidze E., Tolerance induction by non-opioid analgesics in rats. *Proc. Georgian Acad. Sci. Biol. Series A*, 2005,

Vol.31, No.6, pp. 903-909.

15. **Tsiklauri N.**, Kiteishvili D., Tsagareli M.G. Examination of ketorolac antinociception in Rats. *Bull.Georgian Acad. Sci.*,2005, Vol.172, No.3, pp. 534-536. [www.science.org.ge]
16. **Tsiklauri N.**, Lagidze T., Gurtskaia G., Berishvili V., Abzianidze E., Tsagareli M.G. Investigation of analgine (metamizol) tolerance in rats. *Proc. Georgian Acad. Sci., Biol.Series A*, 2005, Vol.31, No.4, pp.607-611.
- 17 **Tsiklauri N.**, Tsagareli M.G. Study of analgine (metamizol) antinociceptive action in rats. *Bull. Georgian Acad. Sci.*,2005, Vol.171, No.3, pp. 530-532.